

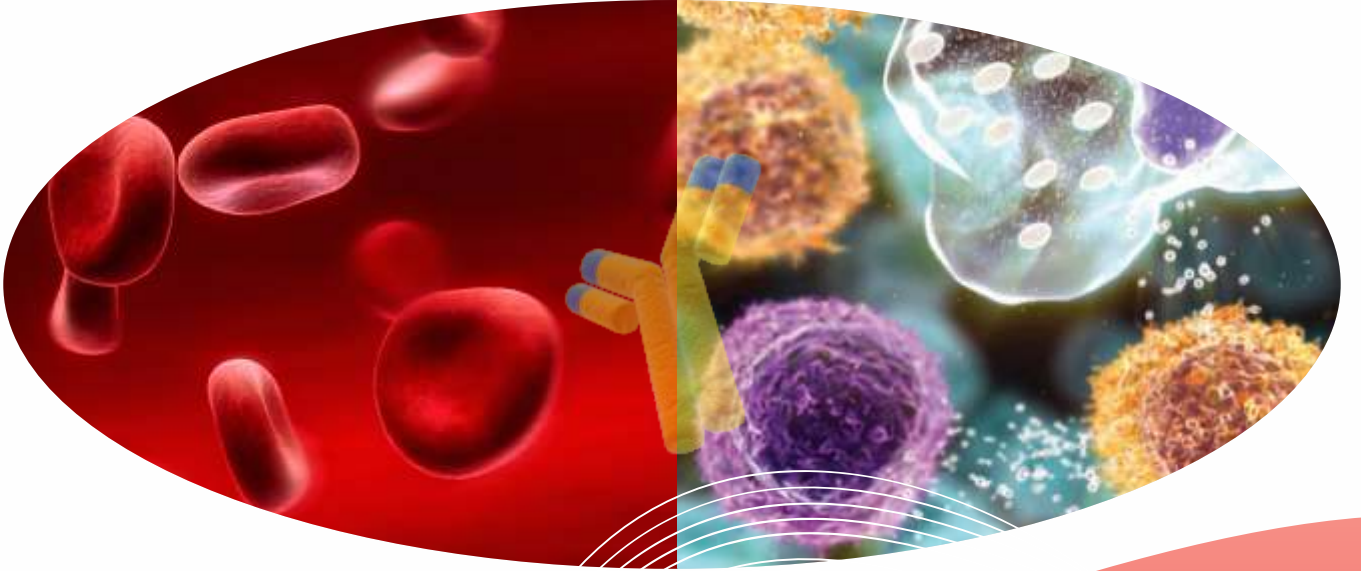


EHOK

6. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

13-15 MART 2020 / Radisson Blu Hotel - ÇEŞME

www.ehok2020.com



**BİLDİRİ KİTABI
VE KONUŞMA METİNLERİ**



6. EGE HEMATOLOJİ ONKOLOJİ KONGRESİ

BİLDİRİ ve KONUŞMA METİNLERİ KİTABI

13-15 MART 2020

RADISSON BLU HOTEL – ÇEŞME / İZMİR

İÇİNDEKİLER

HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- B HÜCRELİ LENFOMALARDA VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	9
S2- VÜCUT KİTLE İNDEKSİ; MULTİPLE MYELOMADA PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİLİ Mİ?	10
S3- RELAPS REFRAKTER AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİDE GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN KULLANIMI: ÇOK MERKEZ DENEYİMİ	11
S4- TROMBOSİT AFEREZİ DONÖRLERİNİN YIL İÇERİSİNDEKİ DEĞİŞKEN DAĞILIMI :TEK MERKEZ VERİSİ	12
S5- MYELODİSPLASTİK SENDROM OLGULARINDA TET2, ASXL1, IDH1/ IDH2 GEN POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞININ KLİNİK İLE KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI	13
S6- DMU-212 VE RESVERATROLÜN LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	14
S7- HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNU DEĞERLENDİRMEDE FDG-PET/BT’NİN PREDİKTİF DEĞERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ ...	16
S8- DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA PROGNOSTİK MODELLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	17
S9- HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ LABORATUAR,KÜLTÜR VE TEDAVİ AŞAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	18
S10- HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDEN SONRA GELİŞEN SEKONDER SOLİD ORGAN KANSERLERİ	20
S11- TANIDAN TEDAVİYE SİSTEMİK MASTOSİTOZ: MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM ÖNEMLİDİR	21

HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- EDİNSEL HEMOFİLİ A: NADİR GÖRÜLEN OLGU SUNUMU	23
P2- EDİNSEL HEMOFİLİ A DENEYİMİ: OLGU SERİSİ	24
P3- KLL ve SAFRA YOLLARI MALİGN NEOPLAZMI BİRLİKTELİĞİ	25
P4- MULTİPL MİYELOM TANISI İLE OTOTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN OLGUDAN ANKAFERD KULLANIMINA DRAMATİK YANIT VEREN ORAL MUKOZİT	26
P5- YÜKSEK DOZ MELFALAN KULLANIMI SONRASI GELİŞEN AKUT PANKREATİTİ TAKLİT EDEN AMİLAZ VE LİPAZ YÜKSEKLİĞİ : OLGU SUNUMU	27
P6- WEGENER GRANÜLOMATOZİSİNİ TAKLİT EDEN NADİR BİR DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VARYANTI ; LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS	28
P7- ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ OLGUSU	29
P8- ROMATOİD ARTRİTİN EŞLİK ETTİĞİ NADİR BİR POLİSİTEMİA VERA OLGUSU	30
P9- NADİR GÖRÜLEN BİR NEKROTİZAN LENFADENOPATİ OLGUSU; KİKUCHİ-FUJİMOTO HASTALIĞI	31
P10- EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZ NEDENİ:OSTEOPETROZİS	32
P11- IRF4 REARRANGEMENT GÖSTEREN VE WALDEYER HALKASINI TUTAN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VAKASI	33
P12- KENDİLİĞİNDEN REGRESE OLAN SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA VE EŞLİK EDEN EDİNİLMİŞ ANJİOÖDEM OLGUSU	34
P13- TİROİDDE FOLLİKÜLER KARSİNOM VE PLAZMASİTOM BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR VAKA	35
P14- KARACİĞER NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN HEMOLİTİK ANEMİ: YOLCU LENFOSİT SENDROMU	36
P15- PANİK DEĞER: KALSİYUM 22.4 MG/DL	37
P16- HODGKİN LENFOMA VE KOLON ADENOKARSİNOMA AYNI ANDA SAPTANMASI: OLGU SUNUMU	38
P17- KANSER VE ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA DEJENERASYONA UĞRAMIŞ GOLGİ AYGITININ ETKİLERİ İLE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	39
P18- B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (B-ALL) TANILI İNVAZİF PULMONER MUKORMİKOZ OLGUSU	40
P19- SBÜ BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EAH ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ HASTALARINDA PEGİLE-INTERFERON ALFA DENEYİMİ	41
P20- CMV İLİŞKİLİ COOMBS TESTİ NEGATİF OTOİMMUN HEMOLİTİK ANEMİ	42
P21- TROMBOSİT SEKRESYON DEFECTİ, OLGU SUNUMU	43
P22- PLAZMAFEREZ YAPILMADAN STEROİDE YANIT VEREN TTP OLGUSU	44

P23- CALRETİKULİN TİP 1 VE TİP 2 MUTASYONLARININ KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIK PATOGENEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KLİNİK İLE İLİŞKİLENDİRİLEREK ARAŞTIRILMASI	45
P24- DÜŞÜK DOZ METOTREKSAT KULLANAN HASTADA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN METOTREKSAT İNTOKSİKASYON BULGULARINA NEDEN OLMASI: OLGU SUNUMU	46
P25- GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE CİLT TUTULUMU OLAN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ : OLGU SUNUMU	47
P26- RELAPS REFRAKTER KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA İBRUTİNİB İLE UZAMIŞ LENFOSİTOZ	48
P27- BLEOMİSİN İLİŞKİLİ AKCİĞER TOKSİSİTESİNE BAĞLI KOMBİNE KEMOTERAPİYİ TOLERE EDEMEYEN HODGKİN LENFOMALI HASTADA TEK AJAN BRENTUKSİMAB VODETİN KULLANIMI: OLGU SUNUMU	49
P28- MYELOFİBROSİZ GELİŞEN POLİSİTEMİA VERALI OLGULARIMIZDA RUKSOLİTİNİB DENEYİMİMİZ	50
P29- ALK(-) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRE LENFOMA VE HODGKİN LENFOMA BENZERLİĞİ: OLGU SUNUMU	51
P30- ESANSİYEL TROMBOSİTOZ OLGUSUNDA SPLENOMEGALİNİN BEKLENMEYEN NEDENİ, MARJİNAL ZON LENFOMA	52
P31- NADİR GÖRÜLEN BİR NEKROTİZAN LENFADENOPATİ OLGUSU; KİKUCHİ-FUJİMOTO HASTALIĞI	53
P32- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İMATİNİBMESİLAT TEDAVİSİ	54
P33- VAJİNAL KANAMA İLE PRESENTE OLAN UTERUSUN DİFFÜZ BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMASI : OLGU SUNUMU	55
P34- RETİNA DEKOLMANI İLE PRESENTE OLAN İNTRAVASKÜLER LENFOMA: OLGU SUNUMU	56
P35- AZD3463'ÜN BCSC VE BSC'DE APOPTOZ VE HÜCRE DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	57
P36- RUXOLİTİNİB VE GENİSTEİNİN SH-SY5Y HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ İN VİTRO ETKİNLİĞİ	58
P37- BEYİN KANSER KÖK HÜCRELERİNDE VE SAĞLIKLI BEYİN KÖK HÜCRELERİNDE HÜCRE DIŞI LNCRNA EKSPRESYON PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	59
P38- PROSIYANİDİN B2' NİN MEME KANSERİ KÖK HÜCRELERİNDEKİ MIRNA PROFİLİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ VE HÜCRE DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN SAPTANMASI	60

ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- BİR UBİKUİTİN E3 LİGAZ OLAN SIAH1'İN YÜKSEK İFADESİ, MEME KANSERİNDE ÖSTROJEN RESEPTÖR POZİTİFLİĞİ İLE İLİŞKİLİDİR	63
S2- DENİZEL MAKROALG KAYNAKLI BİYOAKTİF MADDELERİN ANTİ-LÖSEMİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ	64
S3- PROSTAT KANSERİ HÜCRELERİNDE VS-5584 ANTİ KANSER ETKİNLİĞİNİN IN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ	65
S4- LENF NODU POZİTİF MEME KANSERİ HASTALARINDA ADJUVAN DOCETAKSEL-ADRIAMİSİN-SİKLOFOSFAMİD (TAC) KEMOTERAPİSİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ	66
S5- AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖRDOKU, PLAZMA VE EKSHALE SOLUK KONDENSAT ÖRNEKLERİNİN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİNDEKİ UYUM	67
S6- AKCİĞER ADENOKARSİNOMLU OLGULARDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ SONRASI ONKOGEN DEĞİŞİMLERİNİN PERİFERİK KAN SERBEST DNA (CFDNA) ÖRNEKLERİNDEN ARAŞTIRILMASI	68
S7- AKCİĞER KANSER KÖK HÜCRESİ VE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSER HÜCRE HATLARINDA PKI-402'NİN SİTOTOKSİK ETKİLERİ	70

ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- KAPALI SİSTEM İLAÇ TRANSFER CİHAZLARI (CSTD) KULLANIMINDA YÜZEYDEKİ SİTOTOKSİK İLAÇ KİRLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	72
P2- METASTATİK DİL KARSİNOMLU HASTADA CETUXİMAB-SİSPLATİN- 5 FLUORURASİL İLE ELDE EDİLEN İYİ YANIT,OLGU SUNUMU	73
P3- TESTİCULER VE PARATESTİCULER SERÖZ TÜMÖRLER	74
P4- KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU TANILI HASTADA EKTOPIK ACTH SENDROMU	75
P5- LAPATİNİB – KAPESİTABİN TEDAVİSİ SIRASINDA KRANİAL RADYOTERAPİ İLE İNDÜKLENEN CİLT TOKSİSİTESİ OLGUMUZ	76
P6- ZİGOMATİK KEMİK METASTAZI GÖRÜLEN BİR MEME MALİGN NEOPLAZM OLGUSU	77
P7-KARACİĞER NÖROENDOKRİN TÜMÖRÜ OLAN HASTADA,177-LUTESYUM TEDAVİSİYLE İYİ YANIT :OLGU SUNUMU	78
P8- HEMODİYALİZE GİREN METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE ENZALUTAMİD DENEYİMİ	79
P9- RENAL HÜCRELİ KARSİNOM NÜKSÜNDE GERÇEK SUÇLU ADALİMUMAB MI?	80
P10- RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI 5. HAT TEDAVİSİ İLE YANITLI İZLENEN OLGU SUNUMU	81
P11- DOSETAKSEL – GEMSİTABİN TEDAVİSİ İLE TAM YANITLI METASTATİK ANJİOSARKOMLU OLGU SUNUMU	82
P12- OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI EPİTELOİD HEMANJİOENDOTELYOMA HASTASINDA BEVASİZUMAB DENEYİMİ	83
P13- İLERİ GASTRİK KANSER İÇİN ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ OLARAK İRİNOTEKAN MONOTERAPİSİNİN UGT1A1 GEN POLİMORFİZMİ İLE GÜVENLİĞİ VE ETKİNLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	84
P14- AKCİĞER KANSERİNDE LİPKALİN-2 EXPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ	85

P15- MULTİPLE MYELOMU TAKLİT EDEN METAPLASTİK MEME KANSERİ OLGUSU	86
P16- OVERİN MATÜR KİSTİK TERATOMU ZEMİNİDE GELİŞMİŞ METASTATİK MALİĞN MELANOM OLGUSU	87
P17- OLASILIKLA ROTHMUND-THOMSON SENDROMU DÜŞÜNÜLEN VE OSTEOSARKOM İLE PREZENTE OLAN OLGU SUNUMU	88
P18- DOSETAKSEL İLİŞKİLİ SİSTEMİK KAPİLLER LEAK SENDROMU GELİŞEN MEME KANSERİ OLGUSU	89
P19- STAUPRİMİDE VE DZNep AJAN KOMBİNASYONUNUN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	91
P20- PANC-1 HÜCRE HATTINDA RESVERATROLÜN NF-KB VE HTERT EKSPRESYONUNA BAĞLI TELOMERAZ AKTİVİTESİNE ETKİSİ	92
P21- NADİR GÖRÜLEN KORDOMA TANILI BİR VAKANIN TEDAVİ DENEYİMİ	93
P22- HİPERBİLÜRİBİNEMİSİ VE TIKANMA SARILIĞI OLAN METASTATİK MALİĞN MELANOMA OLGUSU	94
P23- YM201636 ETKEN MADDESİNİN AKCİĞER KANSERİ HÜCRE SERİLERİNDE MALİĞN TRANSFORMASYONA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	95
P24- IL-1, IL-6 VE TNF-A PRO-ENFLAMATUAR SİTOKİNLERİN DOWN REGÜLASYONU YOLUYLA EMU YAĞ BAZLI NANOFİBRÖZ İSKELENİN ANTİ-İNFLAMATUAR AKTİVİTESİ	96
P25- BİR MTOR/ PI3K İNHİBİTÖRÜ OLAN VS-5584 ‘ÜN A549 AKCİĞER ADENOKARSİNOMA HÜCRE HATTINDA APOPTOTİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	97
P26- PI3K/MTOR KİNAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN VS-5584’ÜN A549 HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ SİTOSTATİK ETKİSİNİN BELİRLENMESİ	98
P27- PANKREAS KANSER HÜCRE HATLARINDA EPİGALLOCATECHİN-3-GALLATE VE GEMSİTABİN HİDROKLORÜR KOMBİNASYONUN SİNERJİSTİK ETKİSİ	99
P28- AKUT MYELOİD LÖSEMİ VE MAKİNE ÖĞRENMESİ	100
P29-GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE STING AGONİSTİ 2'3'-C-Dİ-AM(PS)2'NİN TEMOZOLOMİD YANITINA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI	102
P30- DİSODYUM PENTABORAT DEKAHİDRAT'IN OVER KANSERİ HÜCRE HATTI OVCAR-3 HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE APOPTOTİK ETKİLERİ	103
P31- İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM TEŞHİSİ ALMIŞ MEME KANSERİ HASTALARINDA YAP VE TAZ GEN EKSPRESYONLARININ RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI ..	104
P32- PANKREAS KANSERİ HÜCRE HATTI PANC-1 ÜZERİNDE PLGA-PAA NANO-KAPSÜLLEME İLE HİDROKSİTİROZOL VE CURCUMİN'İN GELİŞTİRİLMİŞ ANTİKANSER POTANSİYELİ	105
P33- TRANSLEZYON DNA SENTEZİ İLE BAYPAS EDİLEN LEZYON TIPLARI VE KEMOTERAPİ DİRENCİNDEKİ ROLLERİ	106

KONUŞMA METİNLERİ

KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ	109
ONKOLOJİDE MOLEKÜLER HEDEFLER: FGFR İNHİBİTÖRLERİ.....	112

HEMATOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- B HÜCRELİ LENFOMALARDA VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA İBRUTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşenur Arslan¹, Fatma Keklik Karadağ¹, Hale Bülbül¹, Yusuf Ulusoy¹, Eren Arslan Davulcu¹, Nur Akad Soyer¹, Murat Tombuloğlu¹, Filiz Vural¹, Mahmut Töbü¹, Fahri Şahin¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç : İbrutinib, B hücre malignitelerinde kullanılan bir bruton tirozin kinaz inhibitörü olup aynı zamanda interlökin-2 ilişkili T hücre kinazları da inhibe etmektedir. Böylelikle hem B hücreli malignitelerin tedavisinde hem de kronik graft versus host hastalığında (cGVHD) kullanılmaktadır. İbrutinib, mantle hücreli lenfomada kullanım onayı almıştır. Kliniğimizde mantle hücreli lenfoma ve endikasyon dışı başvuru onayı ile ibrutinib kullandığımız toplam 24 hastayı retrospektif olarak değerlendirdik.

Yöntem : Mantle hücreli lenfoma (MCL) (n=10), nodal marjinal zon lenfoma (MZL) (n=3), lenfoplazmositik lenfoma (LPL)(n=2), diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBL) (n=7) ve refrakter Hodgkin lenfoma nedeniyle allojeneik kök hücre nakli (AKHN) uygulanmış ve cGVHD (n=2) ile izlenen 24 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, tanı ve son kontrol tarihleri, hastalık evresi, BT veya PET-BT ile ölçülebilen lenf nodu boyutu, hemogram, periferik yayma, temel biyokimya parametreleri, kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri, ibrutinib öncesi kullanılan tedaviler ve ilaca yanıt kayıt altına alındı. Yanıt değerlendirilmesi lenfoma olguları için PET-BT veya BT ile yapılırken cGVHD olguları için klinik değerlendirme esas alındı.

Bulgu: 10 MCL olgusu ibrutinib ile tedavi edildi. 9'u evre 4, 1'i evre 3 olan hastaların ortalama yaşı 68'di. İbrutinib öncesi hastalar ortalama 2 sıra tedavi almışlardı. Hastalara ortalama 6 kür (1-18) ibrutinib 560mg/gün dozunda uygulandı. 1 hasta 18. küründe olup tam yanıt ile izlenirken, 2 hastada 12. ve 8. kür sonrası klinik yanıt nedeniyle tedaviye devam edilmektedir. 1 hasta 5 kür ibrutinib sonrası klinik yanıtı olup AKHN olmuştur. 2 hastada sık enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Tedavi sırasında 2 hasta progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. Evre 4 nodal MZL nedeniyle izlenen 3 hasta ortalama 14 kür 560mg/gün dozunda ibrutinib ile tedavi edildi. İki hastada en az parsiyel yanıt ile tedaviye devam edilirken 1 hastada 9. kür sonrası progresif hastalık nedeniyle tedavi değiştirildi. LPL tanısıyla tedavi edilen iki hasta mevcut olup 420mg/gün dozunda ibrutinib uygulanmıştır. Klinik yanıt ile 1 hastada 6. kür sonrası tedaviye devam edilmektedir. Ortanca tanı yaşı 78 olan 7 DBBL tanılı hastanın 4'ü double ekspresör 2'si triple ekspresördü. Ortalama 3 sıra tedavi sonrası 560mg/gün dozunda ibrutinib uygulanan hastalarda tedaviye yanıt alınamadı. 2 hasta sık enfeksiyon, 1 hasta intolerans nedeniyle tedaviye devam edemedi. Tedavi sırasında 4 hasta kaybedildi. Refrakter Hodgkin lenfoma tanısı ile AKHN yapılan nakil sonrası akciğer GVHD bulguları olan iki hastamıza 10 ay süreyle ibrutinib tedavisi 420mg/gün dozunda verildi. İbrutinib tedavisi öncesi en az 3 farklı immunsupresif tedaviye yanıtı olmayan hastaların ibrutinib tedavisi ile akciğer GVHD ilişkili semptomlarında düzelme izlenmedi ve tedavileri değiştirildi.

Sonuç: İbrutinib kronik lenfositik lösemi (KLL) ve nüks dirençli MCL'de yaygın olarak kullanıma girmiş bir BTK inhibitörüdür. KLL ve mantle hücreli lenfoma dışı B hücreli malignitelerde ve kronik GVHD'de veriler kısıtlıdır. İbrutinib mantle hücreli lenfomada olduğu gibi diğer B hücreli lenfomalarda da seçili hasta grubunda iyi tolere edilebilen bir tedavi alternatifi olarak düşünülebilir.

S2- VÜCUT KİTLE İNDEKSİ; MULTİPLE MYELOMADA PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİLİ Mİ?

Aysun Şentürk Yıkılmaz¹, İmdat Dilek¹

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Obezite, malign tümörler için iyi bilinen bir risk faktörüdür ve artmış vücut kitle indeksi (VKİ) malignite gelişme riski ile ilişkilidir. Çalışmamızda, Multiple Myeloma (MM) olgularında VKİ'nin, demografik ve prognostik faktörlerle ilişkisi incelendi.

Yöntem: Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde 2010-2019 yılları arasında takip edilen 165 MM olgusunun verileri retrospektif olarak incelendi. Tanı sırasındaki VKİ değeri >24,9 (obez ve normalin üzerinde kilolu) olan olgular Grup 1, VKİ değeri 18,5 < n ≤ 24,9 (n:49) (normal) olan olgular Grup 2 olarak tanımlandı. Ki-kare analizi ile p<0,005 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Olguların 116'sı Grup 1, 49'u Grup 2'de yer almaktaydı. Grup 1 ve Grup 2'nin demografik verileri Tablo 1'de verildi. VKİ değerlerine göre grupların demografik verileri Tablo 1'de verildi. Grup 1 ve Grup 2'nin VKİ değerine göre karşılaştırılmasında; ISS I ve II olan 88 olgunun 73 (%83)'ü Grup 1 olguydu (p=0,001). Beta 2 mikroglobulin değeri <5,5 mg/dL olan 89 olgunun 72 (%80,9)'si Grup 1'de (p=0,002), serum albümin değeri >3,5 mg/dL olan 102 olgunun 79 (%77)'u grup 1'de (p=0,014), tanı sırasında hemoglobini >10 g/dL olan 92 olgunun 71 (%77,2)'i grup 1'de (P=0,039), kreatinin değeri <2 mgr/dL olan 109 olgunun 84 (%77,1)'ü grup 1'de yer almaktaydı. 65 yaş üstü olma (p=0,49), cinsiyet (p=0,39), B semptomu varlığı (p=0,169), plazmositom varlığı (p=0,33), litik kemik lezyonu (p=0,37), hiperkalsemi (p=0,51), hafif ya da ağır zincir subgrubu olma (p=0,82) durumu ile obez veya normal üstünde kilolu olma ile arasında anlamlı ilişki yoktu.

Sonuç: Obezitenin, MGUS'tan MM'a ilerlemede etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Ancak çalışmamızdaki farklı sonucun tanı sırasındaki tümör yükünün ortaya çıkardığı katabolik etki ile ilgili olduğu düşünülebilir. Sonuç olarak çalışmamızda tanı sırasında obez veya normalin üstünde kilolu olmanın erken evre, böbrek fonksiyonlarının korunması, anemi sıklığında azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bunu Ancak tanı sırasındaki VKİ değerinin prognozla ilişkisini inceleyen daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

S3- RELAPS REFRAKTER AKUT MYELOBLASTİK LÖSEMİDE GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN KULLANIMI: ÇOK MERKEZ DENEYİMİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹, İrfan Yavaşoğlu¹, Cem Selim¹, Cansu Atmaca Mutlu², Abdullah Karakuş³, Mahmut Bakır Koyuncu⁴, Oktay Bilgir², Orhan Ayyıldız³, Naci Tiftik⁴, Ali Zahit Bolaman¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Hematoloji B.D., ²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji B.D., ³Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji B.D., ⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji B.D.

Amaç: Gemtuzumabozagamisın (GO), akut myeloblastik lösemi (AML) tedavisinde 2010 yılında toksik etkileri ve erken ölüm sebebi ile kullanımdan çekilmiştir. 2017 yılında doz rejiminin yeniden düzenlenmesi ile tekrar gündeme gelmiştir. Çalışmamızda relapsrefrakter (R/R) AML hastalarında GO kullanımı çok merkezli retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmamıza toplam 4 merkezden tek ajan olarak GO kullanan yaş ortalaması 58±15 (min 24-max 81) 9'u erkek 15 ECOG performans skoru ortalama 2 ± 1 olan relapsrefrakter AML hastası alındı. Tedavi yanıtı NationalComprehensiveCancer Network (NCCN version3.2020) klavuzu, yan etki evrelemesi ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) toksisite skalası kullanılarak değerlendirildi. Demografik verilerde frekans ve tanımlayıcı istatistik, sağkalım eğrisi ve analizi için kaplan meier yöntemi kullanıldı.

Bulgu: Hastaların French-American-British(FAB) sınıflamasına göre 7 tanesi M5a, DSÖ sınıflamasına göre ise 8'i spesifiye edilemeyen(NOS-Not otherwise specified) gruptaydı. GO tedavisi öncesi 2 hastaya otolog(OPKHN), 1 hastaya allojenikperiferik kök hücre nakli(APKHN) uygulanmıştı. APKHN yapılan hasta nakil sonrası remisyonda takip edilmiş ve 25 ay sonra nüks saptanmıştı. OPKHN yapılan hastalardan birinde nakil sonrası 10. ayda, diğerinde ise nakil sonrası 3. ayda nüks saptanmıştı. GO; 8 hastaya 3mg/m² 1, 4. ve 7. günlerde; 6 hastaya 3mg/m² 1. günde ve 1 hastaya 6mg/m² 1. ve 14. günlerde uygulandı. Hastaların ortalama takip süresi 18,2± 10,5 ay(min 6-max 43), GO kulanımı ise tanıdan itibaren 13,7±10,1 ay (min 2-max 39) idi. GO öncesi ortalama 3±1 tedavi almışlardı. Hastaların yanıt oranları 3 ay süre ile değerlendirildi(tablo-1). Hematolojik yan etki profili tablo-2 'de özetlendi. Çalışma süresince 10 hasta kaybedildi. Nötropenik ateş gelişen ve sepsis nedeniyle ölen hasta sayısı 4, hastalık progresyonuna bağlı ölen hasta sayısı 6 idi. Hastalardan 1 tanesi GO yan etkisine bağlı sinüzoidal obstruksiyonsendromu nedeniyle kaybedildi. Sağ kalım grafiği şekil-1'de gösterildi.

Sonuç: GO'nun klinik etkinliği ilk olarak; 3 açık uçlu, tek kollu,Faz II ilk relaps AML çalışmalarında belirlenmiştir. Bu üç çalışmada toplam 277 hasta 2 haftada bir 9mg/m²dozundan GO tedavisi almış ve genel yanıt oranı %26 saptanmıştır(1). MyloFrance-1, CD33 + AML hastalarında ilk relapsdaGO'nun bölünmüş bir dozlama programının(3mg/m²dozundan1.,4. ve 7. Günlerde) kullanımını değerlendiren bir faz 2 tek kollu açık uçlu çalışmadır. 57 hasta ile yapılan bu çalışmada ise toplam yanıt oranları %33 saptanmıştır (2).R/R AML hastalarında GO doz çizelgelerini karşılaştıran bir meta analizde, 3mg / m² dozundan 1., 4. ve 7. gün daha düşük dozda "bölünmüş" bir programın, tam remisyon oranlarında belirgin bir azalma olmadan daha az erken mortalite, kanama ve VOD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(3).Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak grade 4 nötropeni ve trombositopeni sık olmakla beraber sadece 1 hastada VOD gözlenmiştir. Yanıt oranlarını karşılaştırdığımızda ise, çalışmamızda toplam yanıt oranı birinci ayda %60 iken 3. ayda %26,7 olarak saptanmıştır. Sağ kalım eğrisi literatür ile benzerdir. Bilebildiğimiz kadarı ile birinci ve üçüncü ay yanıt oranlarının ayrı olarak değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu açıdan önemli olup, bu konuda daha fazla örneklem grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

S4- TROMBOSİT AFEREZİ DONÖRLERİNİN YIL İÇERİSİNDEKİ DEĞİŞKEN DAĞILIMI :TEK MERKEZ VERİSİ

Sevde Yazıcı¹, İtir Demiriz¹, Nigar Hüseyinzade¹

¹SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Trombositaferezi, trombositlerin kandan kullanılmak üzere ayrıştırılması işlemidir. Trombositaferezi, başta hematolojik malignite, sitotoksik kemoterapilerden sonraki trombositopeni, aplastik anemi ve aktif kanayan, kanama riski yüksek trombositopeni tablolarında hazırlanmaktadır. Kan bağışının önemi doğrultusunda, 2019 yılında gönüllü trombositdonörlerinin özelliklerini ve bağışın mevsimlerdeki değişkenliği göstermek istiyoruz.

Yöntem: 2019 yılında SBÜ Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kan merkezine başvuran gönüllü trombositaferezi vericilerinin yaş, cinsiyet, kan grubu ve mevsime göre değişen bağış sıklığını analiz ettik.

Bulgu: Toplam verici sayısı 288; bağışçıların 14(%4,8)'ü kadın, 274(%95,1)'ü erkekti. Yaş ortalaması 32(18-57); kadınlarda 26(18-50), erkeklerde 33(18-57) saptandı. Tablo1:Kan gruplarının dağılımı kan grubu ARh(+) ARh(-) BRh(+) BRh(-) ORh(-) ORh(+) ABRh(-) ABRh(+) N(%) 140(%48,6) 22(%7,6) 46(%15,9) 3(%1) 7(%2,4) 57(%19,7) 6(%2) 7(%2,4) Kan grubuna göre bağışçı sayısı en fazla ARh(+), en az BRh(-) grubundadır. Tablo2:Mevsimlere göre bağış mevsim ilkbahar yaz sonbahar kış donör sayısı 93(%32,2) 10(%3,4) 108(%37,5) 77 (%26,7) Kan bağışı en sık ilkbahar, en az yaz mevsiminde yapıldı.

Sonuç: Türkiye'de yapılan araştırmalara göre sağlıklı popülasyonda en sık A, en az AB kan grubu bulunmaktadır. Toplumun %85'i Rh pozitif, %15'i Rh negatiftir. A kan grubu ihtiyacı daha fazladır, ayrıca bu kan grubuna sahip donör sayısı fazladır. En az ihtiyaç duyulan AB kan grubunun bağışçısı da en azdır. Erkek bağışçı sayısı belirgin olarak daha yüksektir çünkü kadınlarda anemi, doğumu takiben transfüzyon reaksiyonları görülmesi gibi bağışa engel durumlar daha sıktır. İstanbul'da kırsal bölgelere mevsimlik göç sonucu hasta ve bağışçı sayısı yaz aylarında azalır. Ancak kan bağışı her mevsimde yapılmalıdır. Acil durumlarda kan bileşeninin bulunması, hasta için hayatidir. Gerekli teşvik, bilgilendirme ve kolaylık, donör yeterliliği açısından sağlanmalıdır.

S5- MYELODİSPLASTİK SENDROM OLGULARINDA TET2, ASXL1, IDH1/ IDH2 GEN POLİMORFİZMLERİNİN SIKLIĞININ KLİNİK İLE KORELASYONUN ARAŞTIRILMASI

Gülay Alp¹, İlayda Alçitepe², İlknur Karatekin², Duygu Aygüneş², Nur Selvi Günel², Fahri Şahin³, Güray Saydam³, Burçin Kaymaz⁴

¹Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Bitlis, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, ³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yöntem: Miyelodisplastik sendrom (MDS), periferiksitopeni, karakteristik morfolojik bulgular ve kemik iliğinde sitogenetik anormallikler dahil çeşitli bozuklukların olduğu heterojen bir olgudur. IDH1, IDH2, TET2 ve ASXL1 gibi bazı genlerin MDS patogeneğinde rolü bildirilmiştir. Çalışmamızda MDS’de seçilen genlerdeki polimorfizminin sıklığının belirlenmesini amaçladık. Bu amaç doğrultusunda 100 olgunun örnekleri toplandı, örneklerden DNA izolasyonu yapıldı. Polimorfik bölgeler qPCR ile çoğaltıldı. Veriler istatistiksel analizlerle değerlendirildi.

Bulgu: Çalışmamızda 79 olguda karyotip bakılmış 21(%26) olguda karyotip anomalisi saptanmıştır. FISH MDS paneli istenen 77 olgunun 16 (%20,7) tanesinde anormallik saptandı. Karyotip ve FISH bakılan olgular değerlendirildiğinde klasik karyotip anomalisi olan 18 olgunun 9’unda FISH de anormallik saptanmış, 9(%50) tanesinde ise FISH normal saptandı. Normal karyotipli 51 olgunun FISH incelemesinde 6(%11,8) tanesinde anormallik saptandı. Polimorfizm sonuçlarda nadir görülen minör allelmutant kabul edildi. Bakılan TET2 rs763480 72 olguda(%72) A/A yabanıl tip, 24 olgu(%24) A/T heterozigot 4(%4) olgu T/T homozigotmutant saptandı. ASXL1 rs2208131 45 olguda(%45) A/A yabanıl tip, 41 olgu(%41) A/G heterozigot 14 (%14) olgu G/G homozigotmutant saptandı. IDH1 rs11554137 92 olguda(%92) C/C yabanıl tip, 8 olgu(%8) C/T heterozigot saptandı, hiçbirinde homozigotmutant IDH1 polimorfizmi saptanmadı. IDH2 rs121913503 78 olguda(%78) G/G yabanıl tip, 8 olgu(%8) G/A heterozigot, 14(%14) olgu A/A homozigotmutant, IDH2 rs267606870 bakılan 100 olgunun hepsi C/C yabanıl tip saptandı. SNP sonuçlarıyla, karyotip ve sitogenetik anormallik saptanıp saptanmaması açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece TET2 homozigot ve heterozigotpolimorfik grupta yabanıl tipe göre daha az karyotip anormallik izlendi (p=0,059). TET2 heterozigotpolimorfik grup azasitidin (AZA) tedavi yanıtı yabanıl tipe göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (p=0,042).

Sonuç : Sonuç olarak, MDS hastalarında sık görülen Tet2 mutasyonunun saptanmasının iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. İleri çalışmalarla, bu genlerin prognostik önemi belirlendikten sonra skorlama sistemlerinde, tedavi seçiminde ve tedavi yanıtını öngörülmesinde kullanılabilir.

S6- DMU-212 VE RESVERATROLÜN LÖSEMI KÖK HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çağla Kayabaşı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Hematopoezde hücrel hiyerarşinin tepesinde pluripotent hematopoietik kök hücreler (HKH) bulunmaktadır. Malign transformasyon sonucunda meydana gelen lösemi kök hücreleri (LKH), kendini yenileme ve sınırsız bölünme kapasitesini korurlar ancak doğru şekilde farklılaşamazlar ve dormansileri nedeniyle kemoterapiye direnç göstermektedirler. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroksi-stilben) üzüm, çilek, fıstık gibi bitkilerde sentezlenen non-flavonoid doğal bir polifenolik bileşiktir. Potansiyel kemopreventif ve kemoterapötik ajan olan resveratrolün anti-lösemik aktiviteleri birçok çalışmada araştırılmış, normal HKH'lerde değil ama LKH'lerindespesifik olarak apoptozu indüklediği ortaya konulmuştur. DMU-212 (trans-3,4,5,4'-tetrametoksi-stilben) resveratrole göre daha güçlü anti-tümör aktiviteye sahip sentetik bir resveratrol analogudur. Ciddi yan etki profiline sahip mevcut lösemi tedavileri primitif LKH'leri üzerinde etkili olmadıkları için tedavinin etkinliği düşük olabilmekte, zamanla direnç ve relaps gözlenebilmektedir. Çalışmada minimal yan etkiye ve yüksek terapötik etkinliğe sahip potansiyel bir terapi belirlemek amacıyla; resveratrole kıyasla DMU-212'nin LKH'ler üzerindeki spesifik anti-lösemik etkisi araştırıldı.

Yöntem: LKH modeli olarak LSC (Celprogen), sağlıklı kontrol olarak HKH modeli HSC (Celprogen) hücre hatları kullanıldı. Resveratrol ve DMU-212'nin hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri WST-8 testiyle değerlendirildi. IC50 değerleri CalcuSyn yazılımında hesaplandı. Etkin maddelerin apoptotik etkileri AnnexinV/PI boyama ve aktif-kaspaz3 ölçümüyle, hücre döngüsü regülasyonu üzerine etkileri "BD Cycletest Kit" kullanılarak akım sitometride incelendi, sağkalım üzerine etkileri klonojenik analiziyle değerlendirildi. LSC ve HSC hücre popülasyonunda CD133+ (kök hücre belirteci) hücreler işaretlenerek, etken madde uygulamasını takiben farklılaşmayan kök hücrelerin proliferasyon hızlarındaki değişimler CFSE boyamayla belirlendi ve kolsemid (100ng/ml) uygulanan hücreler pozitif kontrol olarak kullanıldı. Resveratrol veya DMU-212 uygulaması sonrasında apoptoz, hücre döngüsü, MAPK, PI3K/Akt/mTOR ve JAK/STAT sinyal yollarıyla ilişkili genlerin ifade seviyelerindeki değişiklikler qRT-PCR ile değerlendirildi.

Bulgu: LSC hücrelerine 72 saat doz uygulaması sonrasında resveratrolün IC50 değerinin 95,43µM, DMU-212'nin IC50 değerinin 16,65µM olduğu saptandı ve DMU-212'nin LSC hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin resveratrol'den daha yüksek olduğu belirlendi. HSC hücrelerinde resveratrol ve DMU-212'nin IC50 değerleri sırasıyla 52,7µM ve 16,83µM olarak hesaplandı. Doz uygulanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; LSC hücrelerine 16,65µM resveratrol uygulaması ile apoptozun 1,6 kat ve aktif-kaspaz3 seviyesinin 2,8 kat arttığı belirlenirken, 16,65µM DMU-212 uygulaması ile apoptozun 4,1 kat ve aktif-kaspaz3 seviyesinin 4,2 kat arttığı belirlendi. Aynı dozlara maruz kalan HSC hücrelerinde apoptotik indüksiyon gözlenmedi. Kontrol grubuna kıyasla, LSC hücrelerine resveratrol uygulamasının %survive anlamlı değişikliğe neden olmadığı, DMU-212 uygulamasıyla %survivin 18,7 kat azaldığı gösterildi. HSC hücrelerinde ise %survivinresveratrol ve DMU-212 uygulamalarıyla sırasıyla 2,3 ve 3,5 kat azaldığı belirlendi. Resveratrolün CD133+ LSC hücrelerinin proliferasyonunu 2 kat baskımlarken, CD133+ HSC hücrelerinin proliferasyonunu daha yüksek olarak 2,2 kat baskıladığı ve S fazında hücre döngüsü arrestine neden olduğu gösterildi. DMU-212'nin ise CD133+ LSC hücrelerinin proliferasyonunu 3,2 kat baskımlarken, CD133+ HSC hücrelerinin proliferasyonunu 2,5 kat baskıladığı ve G2/M fazında hücre döngüsü arrestine neden olduğu belirlendi. LSC hücrelerinde resveratrol ve DMU-212'nin PIK3CD, ELK1, HRAS, JUN, MAP2K onkogenlerini, hücre döngüsüyle ilişkili CDC25A ve antiapoptotik BCL2L ifadelerini aşağı regüle ettiği, proapoptotik CASP3, CASP9, CFLAR, FASLG, TNF ve tümör baskılayıcı FOXO1 ifadelerini yukarı regüle ettiği gösterildi. Ayrıca DMU-212'nin JAK1, JAK2, STAT5B, KRAS, AKT2, PDK1 ifadelerini baskımlarken, SOCS3, BBC3, CFLAR genlerini yukarı regüle ettiği belirlendi. DMU-212 uygulaması sonrasında LSC hücrelerine kıyasla HSC hücrelerinde gen ifade seviyelerinin daha az etkilendiği gösterildi.

Sonuç: DMU-212, resveratrole kıyasla, LKH'lerinin hedeflenmesinde düşük yan etkiye ve yüksek terapötik etkinliğe sahip potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir.

S7- HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ TUTULUMUNU DEĞERLENDİRMEDE FDG-PET/BT’NİN PREDİKTİF DEĞERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merih Reis Aras¹, Murat Albayrak¹, Abdülkerim Yıldız², Senem Maral¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Pınar Cömert¹, Mesut Tıgıloğlu¹, Buğra Sağlam¹, Fatma Yılmaz¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Amaç: HodgkinLenfoma hastalarında tanı anında evrelemede kullanılan PET/BT tetkikinin kemik iliği tutulumunu belirlemedeki yerini saptamak.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniğinde 2009-2019 yılları arasında takip edilen Hodgkinlenfoma tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bu hastalar arasında tanı anında hem kemik iliği biyopsisi yapılan, hem de PET/BT çekilen toplam 46 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgu: Toplam 46 hastanın yaş ortalaması 40,0 [19,0-80,0] idi. En sık görülen alt tip 24 (52,2%) hasta ile nodülerskerozan tip HodgkinLenfoma idi. Tanı esnasında 28 hasta (60,9%) erken evrede (evre I-II) iken, 18 (39,1%) hasta ileri evrede (evre III-V) idi. Hastaların bulgularının dağılımı Tablo 1’de verilmiştir. Hastaların kemik iliği tutulum durumları incelendiğinde kemik iliği biyopsisinde 3 hastada tutulum saptanırken, tanı anında yapılan PET/BT’de 14 hastada tutulum olduğu görülmüştür. Tanı yöntemlerine göre kemik iliği tutulum oranları Tablo 2’de verilmiştir. PET/BT sonuçlarının kemik iliği biyopsi sonuçlarına göre değerlendirildiğinde duyarlılığının % 100 (3/3), özgüllüğünün ise % 74,4 (32/43) olduğu görüldü

Sonuç: Hodgkinlenfoma hastalarında kemik iliği tutulumunu saptamada noninvaziv bir test olan PET/BT’nin duyarlılığı çok yüksektir. Ancak özgüllüğünün düşük olması sebebi ile yanlış pozitif hasta evrelemesine sebep olabileceğinden şüphe halinde invaziv de olsa kemik iliği biyopsisi yapılması daha uygun olacaktır.

S8- DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA OLGULARINDA PROGNOSTİK MODELLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ebru Aykın¹, Bahar Akkaya², Tayfur Toptas³, Ozan Salim¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji, ²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, ³Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Hematoloji

Amaç: İleri yaş hastalığı olmasına rağmen, son dönemde artan tedavi seçenekleri ile birlikte DBBHL'nin prognozu ve tedavi yönetiminde kullanılmak üzere çeşitli prognostik modeller geliştirilmiştir. Bunlardan ilki 1993 yılında oluşturulan ve en sık kullanılan IPI'dir. Ardından rituksimabın tedavi rejimine dahil edilmesi ile R-IPI geliştirilmiştir. 2014 yılında ise NCCN-IPI oluşturulmuştur. Literatürde; prognostik modeller IPI, R-IPI ve NCCN-IPI arasında yapılmış sınırlı sayıda karşılaştırma çalışması vardır. Bu araştırmayla; mevcut 3 farklı prognostik modelin progresyonsuz sağ kalım(PFS) ve genel sağ kalım (OS) açısından karşılaştırılmasını hedefledik.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bölümünde 1 Ocak 2007 ile 31 Mart 2017 tarihleri arasında takip edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen, 18 yaş üstü, Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma tanılı 167 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. DBBHL tanısı alan hastaların; cinsiyeti, yaşı, ECOG performans skoru, tanı tarihi, bulky kitle varlığı, kemik iliği tutulumu, AnnArbor evresi, B semptom varlığı, ektranodal alan varlığı, varsa ektranodal tutulu alan ve sayısı, serum LDH değeri, albumin değeri ve beta 2 mikroglobulin değeri kayıt altına alınmıştır. Tanı sırasındaki verilerden IPI, R-IPI ve NCCN-IPI prognostik skorları hesaplanmış, uygulanan tedavi, birinci sıra tedaviye Uluslararası Çalışma Grubu yanıt kriterlerine göre elde edilen yanıt, relaps varlığı, relaps tarihi, son ziyaret tarihi ve son ziyaret durumları (remisyon, relaps, exitus) kaydedilmiştir. PFS; tanı tarihinden, hastalık progresyonuna veya herhangi bir nedenden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. OS ise; tanı tarihinden, herhangi bir nedenden ölüm veya son ziyaret tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda ortanca takip süresi 17 ay bulundu. IPI'ye göre risk gruplarında 2 yıllık PFS benzer bulunurken, OS doğrulama kohortunda daha uzun bulundu. R-IPI risk gruplarının 4 yıllık PFS oranı orijinal R-IPI kohortunun iyi risk grubunda daha yüksek bulunurken, diğer risk gruplarının oranı benzerdi; OS nin ise doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü. Doğrulama kohortu NCCN-IPI risk gruplarında 5 yıllık PFS yüksek-orta risk grubu hariç daha düşük bulunurken, OS doğrulama kohortunda daha uzun olduğu görüldü. IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin 18 aylık PFS ve OS hesaplamalarında ayrıştırıcı yeterliliği açısından c-indeksi değerleri benzer olup, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin risk gruplarını ayırt edebilme gücünün benzer olduğu anlaşılmaktadır.(OS için sırasıyla C-indeksi (%95 GA); 0.70 (0.56-0.85), 0.69 (0.58-0.80), 0.70 (0.58-0.82), PFS için sırasıyla C-indeksi (%95 GA); 0.54 (0.46-0.62), 0.55 (0.47-0.63), 0.56 (0.48-0.64)).

Sonuç: Şimdiye kadar yapılmış karşılaştırma çalışmalarında; farklı prognostik modelin öne çıktığı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumun; her popülasyonun; tümör yükü ve hastalık evresi gibi prognostik belirteçlerinin birbirinden farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda üç prognostik modelin PFS ve OS değerleri benzer olup, IPI, R-IPI ve NCCN-IPI'nin risk gruplarını ayırt edebilme gücünün benzer olduğu saptandı. Daha güçlü risk sınıflaması yapılabilmesi için klinik, immunohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler parametrelerin dahil edildiği prospektif, randomize, çok merkezli karşılaştırma çalışması yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

S9- HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE YATAN HASTALARDA FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARININ LABORATUAR,KÜLTÜR VE TEDAVİ AŞAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Hanifi Kazancı¹,Emre Akar¹,Faika Hazal Tüper²,İtir Şirinoğlu Demiriz³

¹SBÜ Bakırköy Dr.Sadi Konuk Suam İç Hastalıkları Kliniği, ²SBÜ Bakırköy Dr.Sadi Konuk Suam Aile Hekimliği Kliniği, ³SBÜ Bakırköy Dr.Sadi Konuk Suam Hematoloji Kliniği

Amaç: Febrilnötropeni (FEN)'in klinik yelpazesi oldukça geniştir. Hastaların yaklaşık %25-50'sinde mikrobiyolojik olarak , %17-40 oranında klinik olarak enfeksiyon gösterilebilmekte ancak %30-43 oranında ateş nedeni saptanamamaktadır.Günümüzde sorumlu olan başlıca etkenler; E.Coli, Klebsiellaspp, Enterobacterspp ve P.Aeruginosa ,koagülaz-negatif streptokok, S.Aureus ve enterokokdur. Nötropenik hastalarda enfeksiyon riskinin yüksek olması, enfeksiyon bulgularının silik olması ve tedavide gecikmenin mortaliteyi arttırması gibi nedenler ile gecikmeden empirikantibakteriyel tedavi başlanması önerilmektedir. Çalışmamızda hematoloji kliniğinde febrilnötropeni saptanan olgularda enfeksiyon odaklarını, uygulanan tedavi rejimlerini, nötropeni derinliği ile tedavi süresini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Haziran 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 247 hastadan, kriterlerini sağlayan 39 hastada 50 adet febrilnötropeni atağı değerlendirildi. Günlük izlemleri yapılarak hastanın ateşinin devam etmesi durumunda, etken izole edilen olgularda antibiyogram sonucuna göre tedavi değişikliğine gidildi.

Bulgu: Yirmi sekizi erkek,11'i kadın 39 hastada 50 adet FEN atağı değerlendirildi.Ortalama yaş 50.33(17-76)'idi.39 olgunun 16(%41.0)'sında lenfoma,12(%30.7)'sinde AML 8(%20.5)'inde ALL ve 3(%7.6)'ünde diğer hematolojik hastalıklar vardı.Cinsiyet ile yatış anındaki Neu,Lym,NLR(nötrofil/lenfosit oranı) ve ateş başlangıcındaki Neu ve NLR değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu.(sırasıyla;p=0.531,p=0.634,p=0.376,p=0.152,p=0.496). Ateş başlangıcındaki Lenfosit değeri kadınlarda istatistiksel olarak daha düşük saptandı.(Kadınlarda ortalama 193.57(%95CI: 72.78-314.36);Erkeklerde ortalama:608.33(%95 CI:239.85-976.82);p=0.015).Ortalama antibiyoterapi ile tedavi süresi 38.0 gün(4-120) olarak hesaplandı.Ortalamanötropeni süresi 12.1 gün(2-60)'dü.Atakların %42'sinde(n=21)Neu<100/μL iken; %28'indeNeu:100-499/μL ve %30'unda(n=15) Neu>500/μL olarak saptandı.Neu<100/μL olan hastaların %38.1'inde(n=8) kültürde üreme saptanırken,Neu>100/μL olan hastalarda %6.9(n=2)'unda üreme saptandı ve istatistiksel anlamlıydı(p=0.011).Hemokültürde üreme saptanması ile saptanmaması arasında nötropeni ve tedavi süresi ile anlamlı ilişki saptanmadı(p=0.839, p=0.480). Nötropeni derinliği(<100 vs 100-499 vs>500) ile nötropeni ve tedavi süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.(sırasıyla;p=0.643,p=0.645).Ateşli dönem Neu ile tedavi ve nötropeni süresi arasında korelasyon saptanmamıştır.(p=0.191,p=0.173) Ateşli dönem NLR ile tedavi süresi arasında korelasyon saptanmazken(p=0.933);nötropeni süresi ile düşük derecede negatif korelasyon saptanmıştır(r=-0.292,p=0.04).Kültürde üreme saptanan hastalarda yatış anında daha yüksek NLR değerleri tespit edilmiştir(p=0.034).Ateşli dönemdeki NLR değerinde bu ilişki saptanmamıştır(p=0.197).37 febrilnötropeni atağı (%74) yüksek nötropeni riskine sahip kemoterapi rejimi sırasında olurken 13 atak(%26) düşük nötropeni riskine sahip kemoterapi rejimi sırasında olmuştu.Neu<100/μL olan hastaların %90.5'i(n=19) yüksek nötropeni riskine sahip kemoterapi rejimleri alırken;Neu>100/μL olan hastaların %62.1'i(n=18) yüksek nötropeni riskine sahip kemoterapi almıştı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.024).Hastaların aldıkları kemoterapi rejiminin nötropeni riskinin yüksek veya düşük olması ile tedavi ve nötropeni süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(sırasıyla; p=0.127,p=0.363).Hastaların aldığı kemoterapilerin nötropeni yapma riskinin düşük veya yüksek olması ile hastaların son durumları(sağ-ex) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.747).

Sonuç: Hastanemiz hematoloji kliniğinde takip ettiğimiz 50 nötropenik atağın %42'si nötrofil<100/ μ L iken saptandı.FEN ,lenfoma ve AML grubu hastalarında(%71.7) daha sık gözlemlendi.Atakların 26(%52)'sında mikrobiyolojik ve klinik olarak dokümanite edilen enfeksiyon tespit edildi.Bu atakların 10(%27.7) 'unda mikrobiyolojik olarak bakteriyel enfeksiyon varlığı gösterilirken, 16(%44.4)'sında klinik olarak enfeksiyon gösterildi. Yirmi dört (%48) atakta ise odak gösterilemedi. Ataklarda monoterapi olarak %44'ünde piperasilin-tazobaktam,%30'unda sefepimverildi.Kırk üç(%86) olguda tedavi değişimi olmadı.Yedi(%14) olguda 1 kez antibiyoterapi değişimi oldu.İki(%4) olguda glikopeptid tedaviye eklenirken, 3(%6) olguda tedaviye antifungal eklendi. Febrilnötropeni olgularını takip eden her merkezin, kendi verileriyle tedavi rejimlerini belirlemesinde fayda olacağını kanaatindeyiz.

S10- HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDEN SONRA GELİŞEN SEKONDER SOLİD ORGAN KANSERLERİ

Sinan Demircioğlu¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Son zamanlarda hematolojik malignitelerin tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak sağkalım uzamıştır. Uzamış sağkalım ile birlikte sekonder kanserler daha sık görülmeye başlamıştır. Bizde kliniğimizde hematolojik malignite ile takipli hastaları sekondersolid organ kanser gelişimi açısından incelemeyi amaçladık.

Yöntem: 2000-2020 yılları arasında hematoloji kliniğinde takip edilen hematolojik malignite tanısı olan hastalar retrospektif olarak sekondermalignite gelişimi açısından incelendi. Hastaların demografik bilgileri, tanıları, tanı anındaki yaşları, aldığı tedaviler, sekonder kanser tanıları, iki kanser arasında geçen süreler tespit edildi.

Bulgu: Yirmi yıllık süreçte hematolojik malignitesi olan 3640 hastadan, 26 (%1,4)'sındasekondersolid organ kanseri saptandı. Hastaların ortalama yaşı 58,96 (9-75), kadın hasta sayısı 9 (% 34,6), erkek hasta sayısı 17 (% 65,4) idi. Hematolojik malignitelerin dağılımı: Non-hodgkinlenfoma 7 (% 26,9), kronik lenfositik lösemi 6 (% 23,1), multiplemyelom 5 (% 19,2), kronik miyeloid lösemi 2 (% 7,7), hodgkinlenfoma 2 (% 7,7), miyelodisplastiksendrom 2 (% 7,7), akut miyeloid lösemi 1 (% 3,8), miyeloproliferatif hastalık 1 (% 3,8) hastada izlendi. Sekondermalignite gelişimine kadar geçen süre ortalama 57,50 (9-203) ay idi. Sekondersolid organ maligniteleri görülme sıklığı sırasına göre; Akciğer CA 7 (% 26,9), kolon CA 6 (% 23,1), meme CA 2 (% 7,7), SCC 2 (% 7,7), HCC 2 (% 7,7), mesane CA 2 (% 7,7), diğer solid kanserler 5 (% 19) idi. Bu hastalardan 21 (% 80,8)'i kemoterapi, 2 (% 7,7)'si radyoterapi almıştı. Kemoterapi alan hastalar ortalama 1,38±0,805 sıra tedavi almışlardı.

Sonuç: Hematolojik malignitelerden sonra gelişen sekondersolid organ kanserlerin gelişiminde; alınan kemoterapi ajanları, radyoterapi, immunsupresyon, kronik enfeksiyonlar, yaşam tarzı değişiklikleri, genetik faktörler gibi birçok etken suçlanmaktadır. Hemotolojikmalignitenin tedavi ve takibine odaklanmak tanıda gecikmelere sebep olabilmektedir. Tanıda ki gecikmeler daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu için sekondersolid organ kanser gelişimi açısından uyanık olunmalıdır.

S11- TANIDAN TEDAVİYE SİSTEMİK MASTOSİTOZ: MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM ÖNEMLİDİR

Fatma Keklik Karadağ¹, Nur Akad Soyer¹, Fahri Şahin¹, Nihal Mete Gökmen¹, Güray Saydam¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Amaç: Sistemik mastositöz (SM) mast hücrelerinin monoklonal olarak artışı ve/veya mast hücre mediyatörlerinin fazla salınımı ile karakterize daha çok erişkinlerde görülen nadir bir hastalıktır. Mast hücrelerinin kemik iliği, karaciğer, dalak, kas iskelet sistemi, lenf nodları ve gastrointestinal sistem gibi çeşitli organlarda birikmesine semptomlar ve/veya mast hücre mediyatörlerinin salınımı sonucunda kaşıntı, diyare, bulantı-kusma, osteopeni/osteoporoz ve anafilaksi gibi çok çeşitli bulgular meydana gelir. Geniş bir yelpazede oldukça farklı klinik durumlara sebep olması, nadir bir hastalık olması ve histopatolojik tanı gerekliliği nedeni ile tanı konması zaman alıcı ve güçtür. Bu çalışmamızda merkezimizde takip edilen SM tanılı hastalarımızın özelliklerini sunmayı amaçladık.

Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjİmmunoloji ve Hematoloji bilim dallarında 2005-2019 tarihleri arasında SM WHO 2016 sınıflandırma ve tanı kriterlerine göre konulmuş ve alt gruplar yine bu sınıflamaya uygun olarak belirlenmiş 12 hasta bu değerlendirmeye alınmıştır.. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre, anafilaksi öyküleri, triptaz düzeyleri, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, flowsitometri analizleri, kemik mineral dansiteleri, hemogram ve biyokimya ve görüntüleme sonuçları elektronik hasta dosya kayıt sisteminden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: SM tanılı ortalama yaşın 42, 5 yıl (18-73) olduğu 12 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Erkek hastaların sayıca kadınların 2 katı olduğu (sırasıyla 8 ve 4 hasta) gösterilmiş olup hastaların özellikleri tablo-1 de gösterilmiştir. SM alt gruplarının dağılımına bakıldığında hastaların % 41,7 ' si (5/12) indolen SM (B ve C bulguları yok), %8,3 ' ü (1/12) smoldering SM (B bulgusu var C bulgusu yok), %25' i (3/12) agresif SM (en az 1 C bulgusu var) 25%' i (3/12) hematolojik malignite ilişkili SM tanılı olduğu görüldü. Hematolojik malignite ilişkili SM tanılı 3 hasta da (olgu-9, 10 ve 12) erkek olup bir hastanın kronik myelomonositik lösemi, bir hastanın sınıflandırılmayan myeloproliferatif neoplazm (MPN) ve diğerinin de eosinofili ilişkili MPN tanısı bulunmaktaydı. Bu üç hastanın da lökosit sayısı $12 \times 10^9/L$ ' nin üzerindeydi. Karaciğer yetmezliğine bağlı kaybedilen olgu-10 dışında hastanın tamamı hayattadır. Medyan triptaz düzeyi 74, 7 $\mu g/L$ (referans $<14 \mu g/L$) (18,5-200 aralığında) saptandı ve hastaların tamamı artmış triptaz düzeyine sahipti. Organomegali ve deri lezyonları en sık rastlanan klinik bulguları. Hastaların yarısında splenomegali ve/veya hepatomegali vardı. Semptomların ilk olarak ortaya çıkmasından itibaren tanı konuluncaya kadar sürenin ortalama 6 yıl (1 ay-14 yıl arasında) olduğu görüldü. Osteopeni hastaların %30' unda (4/12) bulunurken bir hastanın erken yaşta (olgu-4) osteoporozu bulunmaktaydı. Anafilaksi 8 hasta tarafından hayatları süresince en az bir kez yaşanmış olup 3 ' ünün venoma bağlı anafilaksi ve 4' ünün de spontan anafilaksi geçmişi bulunmaktaydı.

Sonuç: Tek merkez, retrospektif ve küçük bir hasta grubunda yapılmış olmasına rağmen SM alt gruplarının, hastaların özelliklerinin belirlendiği ve iki ayrı bölümde izlenen hastaların birlikte değerlendirildiği çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeni ile çalışmamız yol göstericidir. Daha önce bildirilmiş olan çalışmalara benzer şekilde indolen SM sıklığı bizim merkezimizde de daha fazladır ve SM hastalarında erkek cinsiyetin daha sık olduğu görülmüştür. Bazı hastalarda tablo oldukça dramatik olmasına rağmen ortalama tanı süresi 6 yıldır. Nadir bir hastalık olmakla birlikte SM hastalarının tanı ve takibi için klinisyenlerin farkındalığının artırılması ve multidisipliner yaklaşım gerekliliği açıktır.

HEMATOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- EDİNSEL HEMOFİLİ A: NADİR GÖRÜLEN OLGU SUNUMU

Görkem Köymen¹, Hale Bülbül², Ayşenur Arslan², Eren Arslan Davulcu², Nur Akad Soyer², Güray Saydam², Fahri Şahin²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç : Edinsel Hemofili, nadir görülen bir kanama bozukluğudur. Hemofili öyküsü olmayan bireylerde spesifik koagülasyon faktörlerine karşı gelişen IgG tipi otoantikörler sonucu gelişir. Faktör VIII (FVIII)'e karşı gelişen otoantikörler en çok bildirilen otoantikörlerdir. Yapılan çalışmalara göre FVIII inhibitörün insidansı toplumda milyonda 1.30-1.50 olarak saptanmış. Hastaların tanı alma yaşı en çok 74-78 yaş aralığı bildirilmiş olsa da bifazik dağılım gösterir: 20-30 yaş arası (postpartum inhibitörlerden dolayı) ve 65 yaş üstü hastalar olmak üzere. Otoantikörlerin postpartum dönem, çeşitli maligniteler, romatolojik hastalıklar ve bazı ilaçlarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Kanamalar konjenital hemofili A'da olduğu gibi ciddi olmakla birlikte kanama paterni farklılık gösterir. Konjenital hemofili A'nın aksine hemoartroz tipi kanamalardan çok deri, yumuşak doku, muköz doku (epistaksis, gastrointestinal, ürogenital vs.) kanamaları görülür. Bu çalışmada nadir görülen bir vaka olan Edinsel Hemofili A tanısı koyduğumuz hastayı sunmak istedik.

Bulgu: 73 yaş kadın hasta, 2 ay önce bıçak kesmesi sonucu elinde 1 haftadır devam eden kanama ile başvurdu. Hastanın özgeçmişinde 30 yıldır tip 2 diyabet ve hipotiroidi tanıları mevcuttu. Hastanın fizik muayenesinde bilateral ellerinde ve alt ekstremitelerinde ekimotik alanlar mevcuttu. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) 48.7 saniye (normal aralık 22.5 - 31.3) olarak ölçüldü. Hastaya miksing testi uygulandı, miksing testi ile APTZ düzelmedi. APTZ düzelmediği için FVIII ve FVIII inhibitör düzeylerine bakıldı: Faktör VIII düzeyi %0.9, Faktör VIII inhibitör düzeyi 46.8 bethesda unite (BU) olarak ölçüldü. Altta yatan hastalığı saptamak için hasta romatolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, maligniteler ve ilaç kullanımı açısından tetkik edildi. Yapılan tetkiklerde anlamlı bir bulgu saptanmadı. Hastaya 1 mg/kg/gün dozundan intravenöz (iv) metilprednizolon tedavisi başlandı. 1 hafta iv steroid tedavisinden sonra FVIII düzeyinin %1.2'e yükseldiği, FVIII inhibitör düzeyinin 35.8 BU/ml'e, APTZ değerinin 45.1 sn'e gerilediği gözlemlendi. Tedavinin 2. haftasında 2 mg/kg/gün dozundan oral siklofosfamid ikinci basamak olarak tedaviye eklendi. APTZ tedavinin 14. gününde normal aralığa döndü. Tedavinin 27. gününde FVIII inhibitör düzeyi negatifleşti. Steroid tedavisi doz azaltılarak 6 haftaya tamamlandı. Oral siklofosfamid tedavisi 6 hafta boyunca uygulandı. Tedavi tamamlandıktan 1 ay sonra testler tekrarlandı. FVIII inhibitör düzeyi hala negatifti, APTZ değeri normal aralıktaydı.

Sonuç: Edinsel Hemofili A nadir görülen, yaşamı tehdit etme ihtimali olan otoimmün bir kanama bozukluğudur. Kanama ile gelip APTZ uzunluğu saptanan ve miksing testi ile APTZ'de düzelme olmayan hastalarda akla gelmelidir. Tedavinin 2 aşaması vardır: kanamayı kontrol altına almak ve inhibitörün yok edilmesi. Desmopressin, FVIII konsantresi, aktive protrombin kompleks konsantresi, rekombinant insan faktörü VIIIa ve rekombinant domuz sekans faktörü VIII konsantresi kanamayı kontrol etmede kullanılır. İmmüsupresif tedaviler ise faktörü yok etmede kullanılır. En çok kullanılan tedavi stratejisi steroidleri tek başına veya siklofosfamid ile kombinasyon halinde kullanmaktır.

Diğer tedavi seçenekleri ise rituksimab, azatioprin, 6- merkaptopürin, vinkristin, siklosporin A ve IV immünglobulin. Edinsel Hemofili A morbidite ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen erken tanı, kanamayı kontrol altına alma ve takiben immüsupresif tedavi ile hastaların yaklaşık %70-80'inde tam remisyona ulaşılmaktadır.

P2- EDİNSEL HEMOFİLİ A DENEYİMİ: OLGU SERİSİ

Elif Selvioğlu¹, Merve Bıyıklı¹, Emine Esra Güner¹, İrfan Yavaşoğlu²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: ÖZET Edinsel hemofili A(AHA), aile öyküsü olmayan bireylerde faktör VIII (FVIII)'e karşı otoantikorlarla oluşan nadir bir kanama bozukluğudur. Klinik olarak spontan kanama riskinin yüksek olduğu ciddi hemofili A'ya benzer ancak kanamalar daha çok mukokütanöz, yumuşak doku veya gastrointestinal kanama şeklindedir. İnhibitör gelişimi Hemofili A vakalarında önemli sorunlardan biridir. Edinsel Hemofili A tedavisinde birinci seçenek tedaviler baypas yapıcı ajanlardır. Bu amaçla rekombinant faktör VIIa ve aktive protombin kompleks konsantreleri kullanılmaktadır. Burada edinsel Hemofili A ve faktör VIII inhibitör pozitifliği olan üç olgu sunulmuştur.

Bulgu: OLGU 1 Otuz üç yaşında kadın hasta vücutta yaygın ekimoz ile başvurdu. Öyküsünde bilinen hastalığı bulunmamaktaydı. 7 yıl önce otoimmün hepatit tedavisi almıştı. Başvurusunda sol kolda 27x15 cm, sol bacakta 22x7 cm, sol poplitealde 4x4 cm, sağ poplitealde 3x3 cm, sağ diz inferiorunda 6x5 cm ekimotik alanlar mevcuttu. Laboratuvarında; hemoglobin 8,4gr/dL, lökosit 11,01x103/mkrL, nötrofil 8,20x103/mkrL, lenfosit 1,76x103/mkrL, trombosit 586x103/mkrL, APTT 45,2 snidi. APTT mixing 43,8 sn, Faktör VIII %0,2, Faktör IX %56,9'du. Hastamıza 1 mg/kg metilprednizolon başlandı. APTT takibi yapıldı, düşüş gözlenemedi. Faktör VIII inhibitör pozitifliği saptandı (Nijmegen-Bethesda Testi ile). Rekombinant faktör VIIa 90 mikrogram/kg başlandı. 5 gün intravenöz immunglobulin(IVIG) 400 mg/kg verildi. Rekombinant faktör VIIa tedavisi ile APTT düşüşü sağlandı. Hastamız metilprednizolon ve oral siklofosfamid tedavisi ile taburcu edildi. OLGU 2 Yetmiş beş yaşında erkek hasta sağ bacak ve sağ kolda oluşan morluk nedeniyle başvurdu. Bilinen hastalığı yoktu, 2 ay önce pelvik hematoma öyküsü mevcuttu. Muayenede sağ bacakta 10x15 cm ekimoz, sağ kolda 5x6 cm ekimoz mevcuttu. Laboratuvarında hemoglobin 7,9 gr/dL, lökosit 9,15x103/mkrL, nötrofil 6,84 x103/mkrL, trombosit 278 x103/mkrL, INR 1,02, Aptt 67,2 sn, sedimentasyon 116 mm, Aptt mixing 54,1 saniyeydi. Faktör VIII %0,3, Faktör IX %71,9 idi. Faktör VIII inhibitör pozitif sonuçlandı. Olguya 100 mg/gün metilprednizolon tedavisi verildi. Aptt düşüşü sağlandı. İdame tedavide siklofosfamid 50 mg/gün oral verildi. Siklofosfamid tedavisi altında konjunktival kanama ve Aptt yüksekliği gelişmesi üzerine ritüksimab 10 mg/kg/hafta tedavisine geçildi. 4 kür ritüksimab ile Aptt düşüşü sağlandı. OLGU 3 Altmış sekiz yaşında erkek hasta karın ağrısıyla başvurdu. Bilinen hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus ve astım tanıları mevcuttu. Muayenede batin rahat, organomegali veya ele gelen lezyon yoktu. Abdomen ultrasonografisinde nefrolitiazis saptandı. Kalça manyetik rezonans görüntülemesinde sağda psoas lojunda hematoma görüldü. Laboratuvarında hemoglobin 7,1 gr/dL, lökosit 12,58x103/mkrL, nötrofil 9,99x103/mkrL, trombosit 491x103/mkrL, Aptt 62,4 sn, sedimentasyon 116 mm, Aptt mixing 41,1 saniye idi. Faktör VIII %0,2, Faktör IX %96,7 idi. Faktör VIII inhibitör 11 Bethesda Ünitesi (pozitif) idi. Edinsel hemofili A nedeniyle azathiopürin 150 mg/gün başlandı. Faktör VIII inhibitör pozitifliği nedeniyle siklofosfamid 50 mg/gün eklendi. Omuz ultrasonografisinde supraspinatus kası içerisinde hematoma izlendi. Tedaviye ritüksimab 500 mg/hafta eklendi. Ritüksimab tedavisi altında konjunktival hemoraji gelişmesi üzerine insan protrombin kompleksi(Cofact) 2500 ünite verildi. Kanamanın devam etmesi nedeniyle anti hemofilik faktör VIII(Feiba) 2000 ünite verildi. Konjunktival hemoraji geriledi. Hasta ritüksimab, siklofosfamid ve azathiopürin tedavisi ile taburcu edildi.

Sonuç: SONUÇ AHA, yönetimi doktorlar için büyük bir zorluk teşkil eden, nadir görülen, hayatı tehdit eden bir durumdur. Bu ciddi kanama bozukluğunun derhal tanınması ve agresif tedavisi zorunludur, çünkü tanısal gecikmeler veya yetersiz tedaviler yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir.

P3- KLL ve SAFRA YOLLARI MALİGN NEOPLAZMI BİRLİKTELİĞİ

Gökhan Çolak¹, İrfan Yavaşoğlu²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, ²Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Amaç: Kronik lenfosit lösemi(KLL) en sık görülen lösemidir. Kll’de akciğer ve deri kanseri gibi solid tümörlerin birlikteliği bildirilmiştir. Fakat safra yolu neoplazmi ile görülmesi daha nadirdir. Kll tanılı hastamızın takiplerinde safra yolları neoplazmi tanısı alması nedeni ile olguyu sunmayı amaçladık.

Bulgu: 70 yaşında kadın hasta, kliniğimize rutin kontrollerinde lökositoz görülmesi üzerine yönlendirilmiş. Özgeçmişinde hipertansiyon ve koroner arter hastalığı mevcuttu. Fizik muayenede submandibular bölgede lenfadenopati vardı. Karaciğer ve dalak non-palpabl olarak saptandı. B semptom yoktu. Hemoglobin 14.3 gr/dL, lökosit:25.900/μL, lenfosit:19.100/μL, trombosit:172.000/μL, 4 sene önceki lökosit:10.900/μL, lenfosit:6.800/μL idi. Periferik yaymasında lenfosit hakimiyeti ve yer yer basket hücreleri izlendi. Akım sitometride CD5:%95, CD79B:%75, CD19:%71, CD23:%77, CD30:%2, CD5/CD9:%70 olarak Kll ile uyumlu sonuçlandı. Kemik iliği biyopsisi hiperselüler olup myeloid ve eritroid seri baskılı, %80 oranında lenfoid hücre izlendi. Sitogenetik çalışmada 17p, 13q, 11q, trizomi 12 negatif ancak hipodiploidi vardı. Hastamız modifiyeRAİ I ve BİNET-A evresindeydi. Tedavisiz izleme alındı. Karın ağrısı nedeni ile çekilen abdomen BT de karaciğerde sol lobu tama yakın kaplayan heterojen hipoekoik alan ve periçölyak, peripankreatik alanda en büyüğü 2 cm çaplı multipl lenfadenopati saptandı. Karaciğerdeki kitleden biyopsi yapıldı. Taşlı yüzük hücreli karsinom izlendi. Malign epitelyal tümör metastazı saptandı. PET-BT’de karaciğer sol lobda daha belirgin hipodens alanlarda artmış FDG tutulumu(SUV maks:13.6), safra kesesi boynuna uyan alanda 15 mm çapta ölçülen artmış FDG tutulumu(SUV maks:5). Toraks ve batında metastatik lenf nodları saptandı. Safra yolu neoplazmi tanısı konuldu. Sistemik kemoterapi (sisplatin ve gemesitabin) verildi. Takiplerinde gelişen hepatomegali; safra yolu tümörüne bağlı olacağı, hemoglobinde ki düşüşün kemoterapiye bağlı olduğu düşünüldü. Kll için doubling time takip edildi. Tümörde ve metastazlarında kemoterapiye bağlı regresyon saptandı. Hastanın kliniğimizde takip ve tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: Kll’de solid tümörlerin genel popülasyona göre sıklığı artmıştır. En sık deri ve akciğer kanseri sıklığı artmaktadır. Cilt kanserinde olduğu gibi Kll de UV ışınların olası risk faktörü ileri sürülmüştür. Hem KLL hem de akciğer kanserini gelişmesini etkileyen çeşitli genetik faktörler tartışılmıştır. Dikkat çekici olan, tütüne özgü karsinojenlerin metabolizmasında rol oynayan enzimlerdeki genetik polimorfizmler, hem KLL hem de akciğer kanseri riskini değiştirebilir. Spesifik olarak, tütün kanserojenlerinin metabolizmasında rol alan bir polisiklik aromatik hidrokarbonu kodlayan glutatyon S -transferaz genlerindeki polimorfizmler, özellikle akciğer kanseri ve Kll riskini modüle ediyor gibi görünmektedir. Safra yolları tümörü ile Kll arasında patogeneze kesinleşen ortak risk faktörü olmasa da yapılan çalışmalarda MicroRNA’ların(miRNA) onkogeneze olası bir ilişkisi olduğunu gösteren, tümör ile normal dokular arasında ve kanserin farklı aşamaları arasında çok sayıda farklı eksprese edilmiş miRNA tanımlamıştır. Örneğin mir-15 ve mir-16 KLL ve pankreas kanserlerinde, mir-21 glioblastomda eksprese edilmiştir. Mir-15 Kll de arttığı gibi safra yolu tümöründe de arttığı gözlenmiştir. Kll’de sıklığı artan solid tümörler arasında kesinleşen bağlantı olmasa da çalışmalar devam etmektedir. Kll, safra yolu tümörüyle nadir görüldüğü için hastamızı sunmayı amaçladık. Bu iki malignensi arasında ortak risk faktörleri olabilir.

P4- MULTİPL MİYELOM TANISI İLE OTOTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN OLGUDAN ANKAFERD KULLANIMINA DRAMATİK YANIT VEREN ORAL MUKOZİT

Fatma Yılmaz¹, Murat Albayrak¹, Pınar Cömert¹, Senem maral¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Mesut Tıglioğlu¹, Buğra Sağlam¹, Merih Reis Aras¹, Ümit Yavuz Malkan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Amaç: Kemoterapiye bağlı (özellikle melfalan, doksorubusin, etoposid gibi) oral mukozit, direk toksik etki sonucu oluşan, mukozada ülserasyon ve inflamasyon ile karakterize bir durumdur. Sitotoksikite, sitokin salınımı, immün disfonksiyon, bakteriyel kolonizasyon mukozit oluşumuna alt yapı oluşturmaktadır. Hücresel yeniden yapım ve anjiogenezi uyarak, yara iyileşmesini hızlandıran ankaferd, thymus vulgaris, glycyrrhiza glabra, vitis vinifera, alpina officinarum ve urtica dioica bitki özlerinin özel bir karışımıdır ve günümüzde kullanım alanları genişlemektedir. Ankaferd'in ek olarak antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkisi de mevcuttur.

Bulgu: 50 yaşında ve sistemik ek hastalığı olmayan Ig G kappa multiple myelom tanılı hastaya 4 basamak kemoterapi verildi (6xCyBorDx, 1xLenDx, 3xPomCyDx, 3xKarfilzomibDx). Daha sonra remisyona giren hastaya melfalan (200 mg/m²) hazırlama rejimi ile yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası nötropeniye giren hastada 6.günde oral mukozit başladı ve 8. Günde evre IV mukozit düzeyine ilerledi (Resim 1). Hastanın oral alımı bozuldu, hidrasyon ve beslenmesi intravenöz yoldan sağlandı. Hastaya mevcut ağız bakımı, nistatin ve benzidamin gargara (4x1 ölçek, 5 ml) tedavisine %75 konsantrasyona sahip ankaferd gargara 3x2 ölçek (5 ml) eklendi. Gargara sonrası ankaferdin yutulması önerildi. Ankaferd tedavisinin 2.gününde hastanın mukoziti gerilemeye başladı, 5. gününde tama yakın düzelme izlendi ve hastanın şikayetleri geriledi (Resim 2). OKHN'nin 10. gününde nötropeniden çıkan ve genel durumu iyi olan hasta takibe alındı.

Sonuç: Primer kemoterapi sonrası oral mukozit %40 oranında görülürken; bu oran OKHN sonrası %80'lere ulaşmaktadır. Mukozit sadece epitel bütünlüğünü bozup enfeksiyon odağı oluşturmada dışında, oral alım ve hidrasyonu da olumsuz etkileyerek hastanın hastanede yatış süresini veya mortalitesini arttırabilmektedir. Ankaferd'in gargara şeklinde mukozitte uygulanması, pratik ve etkili bir tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.

P5- YÜKSEK DOZ MELFALAN KULLANIMI SONRASI GELİŞEN AKUT PANKREATİTİ TAKLİT EDEN AMİLAZ VE LİPAZ YÜKSEKLİĞİ : OLGU SUNUMU

Kutay Kırdök¹, Nagihan Kolkıran¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi

Amaç: Multipl myelom litik kemik lezyonları, böbrek yetmezliği, kan ve/veya idrarda monoklonal paraproteinemi ile görülen plazma hücrelerinin malign hastalığıdır. Yüksek doz melfalan hazırlama tedavisi otolog kök hücre naklinde en sık uygulanan tedavidir. Yüksek doz melfalan sıklıkla hematopoetik dokuyu baskılamakla birlikte, mukozit, diyare, böbrek yetmezliği ve kardiyopulmoner toksisite yapabilmektedir. Bu yazıda yüksek doz melfalan ile kök hücre nakli yapılan multipl myelom hastasından daha önce literatürde tanımlanmamış, melfalan sonrası gelişen amilaz ve lipaz yüksekliğinden bahsedildi.

Bulgu: 69 yaşında erkek, multipl myelom tanılı hasta otolog kök hücre nakli yapılması amacıyla yatırıldı. Bortezomib ilişkili polinöropati öyküsü vardı. Hastanın fizik muayenesinde; ateş:36,4 C, nabız: 72/dakika, kan basıncı: 125/85 mm/Hg idi. Fizik muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar bulgularında; ALT:17 U/L (0-50), AST:19 U/L (0-50), ALP: 65 U/L (30-120), GGT:23 U/L (0-55), AMİLAZ:82 U/L(28-100), LİPAZ: 12 U/L (0-67) idi. Hastaya 200 mg/m² dozundan 375 mg Melfalan verildi. Melfalan verildikten 1 gün sonra kusma dışında aktif şikâyeti olmayan hastanın laboratuvar sonuçları: AMİLAZ:134 U/L, LİPAZ:158U/L, ALT:23U/L, AST:23U/L, GGT:26U/L, ALP:64U/L şeklindeydi. Karın ağrısı olmayan, fizik muayenesinde batında hassasiyet, defans ve rebound saptanmayan hastanın laboratuvarında melfalan sonrası amilaz ve lipaz yüksekliği dikkati çekmekteydi. Hastanın melfalan sonrası 2. Günde laboratuvar sonuçlarında ise AMİLAZ: 652U/L, LİPAZ:1424 U/L, ALT:17U/L, AST:20 U/L, ALP:57U/L şeklindeydi. Hastanın progresif amilaz ve lipaz yüksekliğine rağmen aktif şikâyeti olmayıp fizik muayenesinde patolojik bulgu olmaması üzerine kök hücre nakli yapıldı. Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi’de(MRCP):İntra ve ekstra hepatik safra yolları ile koledok normal çapta lümeni açık saptandı. Pankreasta yağlı atrofik değişiklikler görüldü. Safra kesesi boyutu, duvar kalınlığı ve lümeni olağan izlendi. Akut pankreatit düşünülmeyen hastaya Ringer Laktat infüzyonu başlandı. Kök hücre nakil işlemi sonrası 1-4. günlerde bakılan amilaz değerleri sırasıyla; 236 U/L, 100U/L, 94 U/L,79U/L ; lipaz değerleri sırasıyla; 418 U/L, 182 U/L, 114 U/L, 38 U/L olarak sonuçlandı. Hastanın melfalan sonrası yükselen amilaz ve lipaz değerlerinin gerilediği görüldü

Sonuç: Multipl myelom plazma hücrelerinin monoklonal çoğalması sonucu meydana gelen malign hastalıktır. Yüksek doz melfalan tedavisi sıklıkla anemi ve pansitopeni gibi hemotolojik toksisiteye neden olurken; gastrointestinal sistemde şiddetli mukozit, diyare ve kusma ile ilişkilendirilmiştir. Diğer yandan böbrek yetmezliği, hepatotoksisite, pulmoner ve kardiyovasküler toksisite bildirimleri mevcuttur. Yukarıda bahsedilen olguda gelişen yüksek doz melfalan sonrası amilaz lipaz yüksekliği hakkında yapılan literatür taramasında herhangi bir olguya rastlanmamıştır. Ahmer M. Hameed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut pankreatit olmadan amilaz ve lipaz yüksekliğine yol açan renal yetmezlik, makrolipaz hastalığı, hepatobiliyer traktusun hastalıkları, diyabet, sarkoidoz, gastrointestinal hastalıklar bu bildiride yayımlanan olguda bulunmamaktaydı. Alkol, morfin, silotinib, sorafenib ve DPP-4 inhibitörü kullanımı mevcut değildi. HCV, HIV, CMV için bakılan markerlar negatifti. Geçirilmiş kraniyotomi ve intrakranyal hemorajisi yoktu. Hastanın kusma ve iştahsızlık şikayeti olduğu için sıvı açığını gidermek amacıyla Ringer laktat infüzyonu uygulandı ve hastanın oral alımı düzelince tedavi sonlandırıldı. Bu bildirideki olguda literatürde bahsedilen amilaz ve lipaz yüksekliğine neden olabilecek bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı olmamasına rağmen melfalan sonrası amilaz ve lipaz yüksekliği gelişmesi, bu ilacı kullanırken akut pankreatit veya onu taklit eden yükseklikler yönünden de dikkatli olunması gerekliliğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

P6- WEGENER GRANÜLOMATOZİSİNİ TAKLİT EDEN NADİR BİR DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VARYANTI ; LENFOMATOİD GRANÜLOMATOZİS

Melike Kaygı¹, Ebru Şevval Gökalep¹, Serhat Çelik¹, Zeynep Güven¹, Gülşah Akyol¹, Muzaffer Keklik¹, Leylagül Kaynar¹, Mustafa Çetin¹, Olgun Konaş², Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Amaç: Giriş: Lenfomatoid granülomatozis çoğunlukla 40-60 yaş arası erişkinlerde görülen ve erkeklerde iki kat daha sık izlenen B hücreli lenfoma alt tipidir. Hastaların çoğunda akciğer tutulumu mevcuttur. Ayırıcı tanıda özellikle 'Wegener granülomatozis' ve lenf düğümü dışı NK/T hücreli lenfoma düşünülmelidir. Kliniğimizde, 44 yaşında Wegener Sendromu olarak değerlendirilip tedavi edilen, ancak biyopsi sonucunda 'lenfomatoid granülomatozis' tanısı konulan olguyu sunmaktayız.

Yöntem: Vaka Sunumu: 44 yaşında erkek hasta 5 aydır olan öksürük, kansız balgam, akşamları olan ateş, üşüme-titretilme şikayetleri ile pnömoni tedavisi aldı. Şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine göğüs hastalıklarına başvurdu. Fizik muayenesinde patolojik özellik yoktu. Annesi ve ninesinde tbc öyküsü mevcuttu. Hastaya transbronşiyal akciğer biyopsisi ve bronş lavajı yapıldı. Patoloji, sitoloji ve mikrobiyoloji sonucu nondiagnostik idi. BAL da ARB negatif ve TBC için alınan örneklerde üreme olmadı. BALdan alınan sitoloji sonucu class 2 olarak geldi. Hastadan otoimmün tahliller gönderildi. Toraks BT de akciğer parankiminde kaviter nodüler dansite artımları görüldü. Hastada öncelikle Wegener Granülomatozis (GPA) düşünüldü. Nefroloji ve Kbb ye konsülte edildi. Hastada hematüri ve proteinüri olmaması ve c-ANCA negatif olması nedeni ile Wegener Granülomatozis tanısından uzaklaşıldı. Transtorakal biyopsi (TTBX) planlanan hasta işlem tarihine kadar steroid ile taburcu edildi. Biyopsi alınacağı sırada lezyon geçtiyse olgunun GPA kabul edilip steroid tedavisinin 6 aya uzatılarak kesilmesi planlandı. 3,5 ay sonra hastaya Wegener Granülomatozu ön tanısı ile siklofosfamid ve mesna verildi. TTBX sonucunda diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konulan hastaya çekilen PET-CT de bilateral servikal zon, aksiller, mediastinal, bilateral hiler alanda konglomere tarzda multipl lenf nodları, her iki akciğerde hipermetabolik multipl nodüler lezyonlar, karaciğer, sağ psoas kası ve aksiyel iskelette hipermetabolik aktivite gösteren multipl lezyonlar saptandı. Biyopsi ve PET CT sonucuyla tarafımıza yönlendirilen hastaya, rituksimab, siklofosfamid, adriablastin, vincristin kemoterapisi verildi. Semptomları gerileyen hasta taburcu edildi.

Bulgu: Tartışma: Lenfomatoid granülomatozis hastalığında Nekroz alanları içeren polimorfik lenfoid infiltrasyonlar, damar invazyonu ve EBV+ B hücrelerin gösterilmesi ile tanı konur. Hücrelerde görülen atipi ve EBV + liğine göre klinik derecelendirme ve tedavi planlanır . Tedavide yakınma ve bulguların şiddeti, immünsupresif ilaç kullanımı, akciğer dışı tutulumun varlığı ve hastalığın histolojik derecesine göre tedavi yaklaşımı belirlenmelidir . diffüz büyük B hücreli lenfomaya (DBBHL) dönüşüm olabileceğinden hastalık tekrarlamalarında yeni biyopsi yapılmalıdır . İmmünsupresif tedavi alan düşük dereceli (derece 1-2) hastalarda ilaç kesilerek yakın takip yapılabilir. Yakınma ve bulguları olmayan derece 1-2 olgularda remisyon'lar gelişebildiği için yakın takip ile bekle gör tercih edilebilir. Yakınma ve bulguları olan, yaygın hastalığı olan ve derece 3 olgular rituksimab içeren kemoterapi (etoposid, vinkristin, adriamisin, siklofosfamid içeren) protokolleri veya DBBHL gibi tedavi edilebilirler. İnterferon ile düşük dereceli olgularda başarılı sonuçlar bildirilmiştir . Ortanca sağ kalım 14 ay, 3 yıllık takipte genel sağ kalım %40 olarak bildirilmiştir.

Sonuç: Sonuç: Lenfomatoid granülomatozisli hastaların çoğunda AC tutulumu mevcuttur.klinik ve radyolojik olarak wegener granülomatozu ile karışabileceğinden hastanın detaylı sistem sorgusu (B semptomları, nörolojik semptomlar, ele gelen LAP, nodüler lezyonlar) yapılmalıdır. İmmünsüpresyon, çok sayıda bilateral akciğer nodüllerinin, diğer organların tutulumu varlığında ve steroid tedavisine yanıtız olgularda akla 'Lenfomatoid granülomatozis' getirilmelidir. AC tutulumunun ön planda olması nedeniyle Wegener ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

P7- ERİŞKİN YAŞTA TANI ALAN GLUKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ ENZİM EKSİKLİĞİ OLGUSU

Ünzüle Korkmaz¹, Semra Taş¹, Burcu Almacan İnce¹, Ayşe Kaya¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi

Amaç: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği dünyada en sık görülen eritrosit enzim eksikliğidir. Yaklaşık 400 milyon kişiyi etkileyen X'e bağlı resesif geçiş gösteren bir hastalıktır (1). Hastaların çoğu asemptomatik olsa da; bazı ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar sırasında ve bakla yenmesi sonrasında akut hemolitik anemi, sarılık ve nadir olarak böbrek yetmezliği gelişebilir (2). Bu olguda daha önceden bakla yeme öyküsü olan erişkin yaştaki hastada bakla yedikten sonra gelişen intravasküler hemoliz ve G6PD enzim eksikliği sunulacaktır.

Bulgu: Otuz iki yaşındaki erkek hasta halsizlik, deri renginde sararma, idrar renginde koyulaşma şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede; konjunktivalar soluk, skleralar ikterik ve deri renginde sarılık izlendi. Hepatosplenomegali ve lenfadenomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde Hb 10,5 g/dL, Htc %33,1, total bilirubin 6,1 mg/dL, indirekt bilirubin 4,86 mg/dL, direkt bilirubin 1,24 mg/dL, LDH 790 U/L, retikülosit %5,07 idi (Tablo 1). İdrarda ürobilinojen 70 umol/L +2, hemoglobin 0,3 mg/L eser idi. Periferik yaymasında; gözyaşı hücreleri, eritrositlerde fragmentasyon, poikilositoz, anizositoz gözlemlendi. Ciddi intravasküler hemolizi olan hastanın etyolojiye yönelik incelemesinde direkt coombs ve indirekt coombs testi negatif saptandı. Anamnezinde iki gün önce bakla yediği öğrenilen hastada G6PD eksikliğine bağlı hemolitik anemi düşünüldü. Kantitatif olarak ölçümde G6PD enzim düzeyi 0,24 U/grHb (normal, 6,97 - 20,5) olarak normalden düşük olarak saptandı. Transfüzyon ihtiyacı olmadı. Hastanın izleminde bir ay sonraki kontrolde tam kan sayımı ve biyokimya normal saptandı.

Sonuç: G6PD glutatyonun hücre içi düzeyinin normal tutulmasında gerekli olan NADPH' in yapımında rol alır. G6PD eksikliğinde eritrositler oksidatif stre-se uğradıklarında glutatyonu indirgenmiş şekilde tuta-madıkları için hemoliz gelişir (3). G6PD eksikliği ilaçlar veya enfeksiyona sekonder olarak gelişen akut hemolitik anemi atakları, favizm, yenidoğan sarılığı riskinde artma ve kronik nonsferositik anemi şeklinde görülür (4). Ülkemizde enzim eksikliğinin sıklığı coğrafi bölge ve farklı etnik gruplara göre %0,5-%20 arasında değişmektedir (5). Favizm en sık Akdeniz tipi varyantlarında görülür. Bakla taneleri bilinmeyen bir bileşik ile oksidatif hasara yol açar. Divicine, isouramil ve convicine baklanın toksik bileşikleridir. Bakla tanelerini yedikten yaklaşık 24 saat sonra akut hemolitik anemi gelişir (6). Tedavide en önemli kısım hemolize neden olan tetikleyici faktörlerden kaçınılmasıdır. G6PD eksikliği tanısı konulan olgular oksidatif ilaçlar ve bakla yenilmesinden kaçınılmalı, akut hemolizin riskleri hakkında ailelere bilgi verilmelidir.

P8- ROMATOİD ARTRİTİN EŞLİK ETTİĞİ NADİR BİR POLİSİTEMİA VERA OLGUSU**Semra Taş¹,Ünzüle Korkmaz¹,Burcu Almacan İnce¹,Timur Parıldar¹**¹Celal Bayar Üniversitesi

Amaç: Polisitemia vera (PV), eritrosit kitlesinde mutlak artış ile karakterize, sıklıkla granülosit ve trombositlerin aşırı üretiminin ve splenomegalinin eşlik ettiği bir miyeloproliferatif neoplazidir. JAK2V617F mutasyonu, PV tanılı olguların %95'inden fazlasında görülmektedir. Yıllık insidansi yaklaşık 100.000'dir. Romatoid artrit (RA);kronik, sistemik bir hastalıktır. Romatolojik hastalıkların seyrinde anemi sık görülen bir bulgudur. Bizde romatoid artritli eritrositoz saptadığımız polisitemia vera tanısı koyduğumuz 70 yaşında kadın olgumuzu nadir görülmesi nedeniyle sunmayı amaçladık.

Yöntem: OLGU SUNUMU

Bulgu: Olgu 70 yaşında kadın hasta, yaygın eklem ağrısı ve baş ağrısı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Öz geçmişi 20 yıldır romatoid artrit öyküsü mevcuttu. Soy geçmişi özellik yoktu. Sigara ve alkol kullanmayan hasta, yaklaşık 20 yıldır düşük doz metilprednisolon ve sülfasalazin kullanmaktaydı. Fizik muayenede, konjunktivalarda konjesyon, pleotorik yüz görünümü ve eklem deformiteleri mevcuttu. Eritrositoz, trombositoz ve lökositozu olan hastanın periferik yaymasında eritrositoz ve trombositoz mevcuttu. Atipik hücre saptanmadı. RF:70 IU/mL, sedim:24 mm/saat, crp:27.6 mg/L idi. Diğer biyokimyasal parametrelerinde patoloji saptanmadı.Abdomen ultrasonografisinde splenomegali saptandı.Ekokardiyografisinde patoloji saptanmadı.Radyolojik ve fonksiyonel solunumsal tetkikleri normal saptandı.Jak2 mutasyonu pozitif (%36) saptandı.Hastaya polisitemia vera düşünülerek kemik iliği biyopsisi planlandı ancak hasta kabul etmediği için yapılamadı. Arteriyel oksijen satürasyonu normal, eritrosit ve hemoglobini yüksek olan, eşlik eden trombositoz ve jak 2 pozitifliği olan hastaya PV tanısı konuldu. Steroid tedavisi azaltılarak kesildi. Hiperviskosite semptomları olması nedeniyle aralıklı olarak flebotomi yapıldı. Hidroksiüre ve düşük doz aspirin tedavisi başlandı. İzleminde semptomları gerileyen hasta yakın takibe alındı.

Sonuç: Sonuç MikroRNA'lar (miRNA); 19-22 nükleotid uzunluğunda küçük RNA molekülleridir.Fonksiyon görmediği düşünülen moleküllerin günümüzde, hücre diferansiyasyonu, proliferasyonu ve apoptoziste kritik roller üstlendiği anlaşılmıştır.MiRNA'ların; homeostaz ve bağışıklık fonksiyonlarında önemli rol oynadığı, kanserden inflamasyona kadar çoğu hastalıkla ilişkili olduğu bilinmektedir. RA hastalarında ve artrit modellerinde miR-155 ekspresyonun arttığı ve patogeneze önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bazı miRNA'ların anormal ekspresyonlarının PV patogenezinde de rol oynadığı belirtilmektedir. Bizde olgumuzda bu patogeneze ilişkili olarak polisitemia vera ve romatoid artritinin birlikte görüldüğünü düşündük. Nadir olması nedeniyle vurguladık.

P9- NADİR GÖRÜLEN BİR NEKROTİZAN LENFADENOPATİ OLGUSU; KİKUCHİ-FUJIMOTO HASTALIĞI

Burcu Almacan İnce¹, Fatih İnce², Ünzüle Korkmaz¹, Semra Taş¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi, ²Turgutlu Devlet Hastanesi

Amaç: Kikuchi-Fujimoto hastalığı genellikle 30 yaş altında genç kadınlarda görülen nadir bir nekrotizan lenfadenit formudur. Baş boyun bölgesinde ortaya çıkan yaygın lenfadenopati ile seyreder. Alınan lenf nodu biyopsilerinde nötrofilik infiltrasyonun olmadığı nekroz alanları görülür. Nekrotik alanlar, lenfosit aracılı apoptotik mekanizmalar sonucunda oluşur. Bizde B semptomlarıyla başvuran lenf nodu biyopsisinde Kikuchi-Fujimoto hastalığı (histiositik nekrotizan lenfadenit) tanısı alan nadir bir 19 yaşında kadın olgumuzu sunuyoruz.

Yöntem: OLGU SUNUMU

Bulgu: 19 yaşında kadın hasta 3 haftadır süren halsizlik, yüksek ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Bilinen ek hastalığı ve sürekli kullandığı ilacı yoktu. Dış merkezde 14 gün antibiyoterapi kullanımı mevcuttu. Fizik muayenesinde sol ve sağ servikal zincirde hiperemi, ısı artışı, palpasyonda hassasiyet veren diffüz şişlik ve içinde en büyüğü 1 cm.likl multiple lapları mevcuttu. Çekilen boyun mr ve ultrasonografisinde servikal zincirde sağda 2. ve 3. bölgede en büyüğü yaklaşık 1-1.5 cm çapında solda tüm servikal zincirde posteriorda daha belirgin (5. bölge)ve sol supraklaviküler 2.5,3 cm çapında santrali nekrotik lenf bezleri izlendi. Laboratuvarında anemi, lökopeni, kcft ve ldh yüksekliği mevcuttu. Ateş yüksekliği devam eden, crp:69 sedimantasyon: 50 saptanan hastaya ampicilin sulbaktam, gentamisin başlandı. Hepatit serolojileri, cmv, ebv istendi. Kan kültürleri alındı. Tularemi için serum materyali halk sağlığına gönderildi ve negatif sonuçlandı. Periferik yaymada anizositoz, poikolosit, hipokromi, gözyaşı hücresi, sferosit mevcuttu. Atipik hücre görülmedi. Kbb tarafından supraklaviküler lap eksizyonu yapıldı, materyal patoloji ve mikrobiyolojiye gönderildi. Patolojisi yağ ve bağ dokuyu infiltre eden yoğun lenfositik hücre popülasyonunun olduğu ve yaygın iskemik nekrozu ile birlikte apoptotik cisimciklerin izlendiği Kikuchi hastalığı ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Kikuchi-Fujimoto hastalığı lenfadenopatinin çok seyrek nedenlerinden biridir. Lenfadenopati ile başvuran, B semptomları olan, lenf nodu eksizyonel biyopsisi nekrotizan lenfadenit ile uyumlu gelen genç hastanın ayırıcı tanısında Kikuchi-Fujimoto hastalığı akla gelmelidir.

P10- EKSTRAMEDÜLLER HEMATOPOEZ NEDENİ:OSTEOPETROZİS

Emine Esra Güner¹,Ahmet Avcı¹,Yakup Yürekli²,Füruzan Döğer³,Cem Selim⁴,İrfan Yavaşoğlu⁴

¹Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, ²Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Aydın, ³Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, ⁴Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Amaç: Osteopetrozis, osteoklast disfonksiyonu sonucu oluşan kemiklerde dansite artışının görüldüğü az görülen bir çeşit kalıtsal kemik hastalığıdır. Hastalığın klinik şiddetine göre otozomal resesif, otozomal dominant ve X'e bağlı olarak üçe ayrılır. Osteopetrozis ve eşlik eden ekstramedüller hematopoezis nadir görülür. Bu sebeple kliniğimizde ekstramedüller hematopoezis saptanan osteopetrozisli olguyu sunmayı amaçladık

Yöntem: Altmışbir yaş erkek hasta 15 yıl önce rastlantısal olarak osteopetrozis tanısı almış, tedavisiz olarak izlenmiş. Sırt ağrısı nedeniyle çekilen toraks BT de sağ hilusta kısa aksı 1 cm'ye ulaşan lenfadenomegali(LAM) izledi. Paravertebral alanda çok sayıda bir kısmı konglomere olmuş en büyüğü 44 mm kısa aksa sahip LAM pakeleri olarak saptandı. Lenf nodu biyopsisinde gönderilen materyalin lenf düğümüne ait olmadığı, kemik iliği dokusuna ait olup, olağan kemik iliği hücreleri izlendiği görüldü.

Bulgu: Hastada ekstramedüller hematopoezis saptandığında serum kalsiyum düzeyi:9,6 mg/dL, fosfor düzeyi: 4,3 mg/dL, kreatin 0,74 mg/dL, LDH:306 U/dL, Kreatin kinaz 227 U/L, 25 Hidroksi Vitamin D 11.3ng/ml, Parathormon(PTH) 53,4 pg/ml idi. 24 saatlik idrarda Ca 72 mg/gün, volüm:1800 ml fosfor 567 mg/gün, kreatinin 819 mg/gün olarak sonuçlandı. Deoksiipridinolin, spot idrar 17.03 pmol/umol.k rea.(referans aralığı: 6 - 26), Osteokalsin 13.14 ng/mL (referans aralığı:14 – 46) idi. Toraks BT'de alt torakal bölgede izlenen paravertebral yumuşak doku (LAP?) ile uyumlu olabilecek alanda fokal nanokolloid tutulumları dikkati çekmişti. Bu görünüm diğer klinik bulgular ile ekstramedüller hematopoez tanısını destekler şekildeydi. PET-BT'de bilateral hiler hipermetabolik lenf nodları, bilateral retrokrural hafif hipermetabolik lenf nodları/LAM pakeleri, İskelet sisteminde görüntü alanına giren tüm kemiklerde yaygın skleroz, sol femur başında ve sağ femur torakanter minörde hipermetabolik litik lezyonlar (fokal kemik iliği?) görüldü.

Sonuç: Osteopetrozis multi fraktür ve kemik dansitometrisinde artışla karakterize ender görülen bir herediter kemik hastalığıdır. Osteopetrozis tipine göre farklı kompikasyonların görüldüğü bir hastalıktır. Otozomal dominant tipi çoğunlukla yetişkin dönemde saptanır, bizim hastamızın kız kardeşine de kemik fraktürü sonrasında osteopetrozis tanısı konulmuştu. Bu nedenle hastada osteopetrozis tarda düşünüldü.

P11- IRF4 REARRANGEMENT GÖSTEREN VE WALDEYER HALKASINI TUTAN BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA VAKASI

Deram Büyüktaş¹,Serdar Örnek²,Fatma Tokat³,Tülay Tecimer³,Burhan Ferhanoğlu¹

¹Koç Tıp Fakültesi, ²Amerikan Hastanesi, ³Acıbadem Tıp Fakültesi

Yöntem: Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DLBCL) en sık görülen lenfoma türleri arasındadır. Farklı ve heterojen moleküler ve hücresel özellikler mevcuttur ve bunların prognoz üzerine etkileri vardır. IG/IRF4 lenfoid neoplazmalarda görülen bir gen türüdür ve B lenfosit aktivasyonunda rol oynamaktadır.MUM1 proteini IRF4 genine yakın kodlanmaktadır ve B hücre farklılaşmasında rol alır. IRF4 rearrangement gösteren büyük B hücreli lenfoma yeni tanımlanmış bir antitedir ve olgularda histolojik olarak diffüz, foliküler ve diffüz veya tamamen foliküler patern görülebilir. Genelde genç yaş ve iyi prognoz ile ilişkilidir. Büyük çoğunlukla baş boyun bölgesinin lenf nodlarını ve Waldeyer halkasını tutar. Literatürdeki vakalar genelde pediatrik yaş grubundadır. Vakamız ileri yaş erkek hastadır.

Bulgu: Vaka: Vakamız 67 yaş erkek hasta hastaneye boğaz ağrısı, disfaji, servikal bölgede şişlik ile başvurmuştu. Fizik muayenede sağ tonsil büyümüş ve sağ servikal 2 cm lenfadenomegali mevcuttu. Başka lenfadenomegali veya organomegali saptanmadı. Antibiyotik tedavisine rağmen gerilemeyen lenfadenopati eksizyonel biyopsi yapılarak çıkarıldı. Histolojik inceleme foliküler ve diffüz patern gösteren büyük B hücreli lenfoma ile uyumlu idi. İmmunohistokimyasal incelemede CD20,CD10,bcl-6 ve MUM1 pozitif ; bcl-2, myc negatif idi. Ki-67 indeksi % 75 idi.Germinal center orijin ve kuvvetli MUM1 ekspresyonu nedeni ile IRF4 için FISH analizi yapıldı ve pozitif bulundu. Hastaya IRF4 rearrangement gösteren büyük B hücreli lenfoma tanısı kondu. Yapılan PET-BT incelemesinde sağ tonsil ve sağ servikal IIA ve III istasyonlarda artmış FDG tutulumu izlendi. Evre 1 hastalık ve IPI skoru 1 olarak belirlendi. 4 kür R-CHOP tedavisi verildi. 4 kür tedavi sonrası yapılan PET-BT incelemesi komplet remisyon olduğundan tedavi sonlandırıldı. Tedavi bitiminden 3 ay sonra yapılan kontrolde nüks saptanmadı.

Sonuç: Tartışma ve sonuç: Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılında IRF4 rearrangement gösteren büyük B hücreli lenfoma adında yeni bir antite tanımlamıştır. Bu antite genelde Waldeyer halkasında görülmektedir ve DLBCL olgularının % 0.05 'ini kapsamaktadır. IRF4 varlığı genelde MUM1 ve bcl-6 koekspresyonu ile beraberdir. Genelde hastalar baş boyun bölge tutulumu ile erken evrede presente olurlar. Bizim vakamız da Waldeyer halkası tutulumu ile erken evrede presente olduğundan ve immunohistokimyasal olarak kuvvetli MUM1, CD10 and BCL6 ekspresyonu gösterdiğinden IRF4 translokasyonu incelemesi yapıldı. Yaş, Waldeyer halkası lenfomalarında risk faktörü olsa da IRF4 varlığı iyi prognoz ile ilintilidir. Diffüz büyük B hücreli lenfomalarda ileri yaş surviyi olumsuz etkilemektedir. FLYER çalışmasında 18-60 yaş grubu evre I-II hastalık ve iyi risk profili olan hastalara 4 kür R-CHOP tedavisinin yeterli olduğu gösterilmiş idi. Hastamızda evre I hastalık ve IRF4 pozitifliği nedeniyle 4 kür tedavi sonrası komplet remisyon olması nedeniyle tedaviyi sonlandırdık. Hasta halen remisyonda izlenmektedir. Sonuç olarak IRF4 analizi Waldeyer halkasını tutan, germinal merkez orijinli, kuvvetli MUM1 ekspresyonu gösteren büyük B hücreli lenfomalarda yapılmalıdır. Erişkinlerde IRF4 rearrangement gösteren büyük B hücreli lenfoma tedavisi hakkında veri bulunmamaktadır. IRF4 rearrangementi varlığı prognozu ve tedavi süresini etkileyebilir. IRF4 pozitif olgularda tedavinin optimize edilmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

P12- KENDİLİĞİNDEN REGRESE OLAN SPLENİK MARJİNAL ZON LENFOMA VE EŞLİK EDEN EDİNİLMİŞ ANJİOÖDEM OLGUSU

Denis Çetin¹, Mustafa Murat Mıdık¹, Murat Tombuloğlu², Emine Nihal Mete Gökmen³

¹Ege Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, ³Ege Üniversitesi Hastanesi Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Amaç: Anjioödem, yumuşak dokuların veya mukozanın vasküler reaksiyonudur ve kan damarlarının lokalize artan geçirgenliği sonucu etkilenen dokuların kabarması ile sonuçlanır. Komplemanın birinci komponentine karşı inhibitör(C1-INH)ün edinilmiş eksikliği ile ortaya çıkan anjioödem tablosuna edinilmiş anjioödem(EAÖ) denir. EAÖ hastalarının ortalama %70 inde C1-INH'ne karşı antikor saptanır. C1-INH eksikliğinin klinik bulguları arasında tekrarlayan, kendini sınırlayan, ciltte, gastrointestinal sistemde, genital bölgede ve üst solunum yolunda şişlikler sayılabilir. Azalmış C1-INH bağlı anjioödem hastalarında sıklıkla altta yatan lenfoproliferatif bir hastalık, özellikle de bir tür non hodgkin lenfoma(NHL) bulunur. NHL eşlik eden EAÖ hastalarının büyük çoğunluğunda(%66) da splenik marjinal zon lenfoma(SMZL) saptanır. Bu olgu sunumunda önce gastrointestinal semptomlar nedeniyle farklı ön tanımlar ile tetkik edilmiş olup kemik iliği biyopsisi sonrasında larinks ödemi tablosu ile prezente olup tanı alan ve takipte kendiliğinden regrese olan bir edinilmiş anjioödem ve splenik marjinal zon lenfoma hastası anlatılacaktır.

Yöntem: 73 yaşında erkek hasta, Tip 2 DM ve HT tanıları mevcut. 2012 yılında son birkaç gündür sol alt kadranda başlayıp tüm karna yayılan karın ağrısı ve günde 10 kez olan sulu, kansız ishal şikayeti olması üzerine bir başka merkeze başvurmuş. Kolonoskopide her hangi bir patoloji saptanmamış, analjezik tedavi verilmiş. Şikayeti geçmemesi üzerine batin BT çekilmiş. Perihepatik alanda yaygın serbest sıvı koleksiyonları görülmüş. İskemik ve enfeksiyöz kolit düşünülerek antibiyotik ve enoksaparin tedavisi başlanmış. 3 ay sonra kontrol sırasında trombositopeni(116.000) saptanmış, muayenede de dalak büyüklüğü saptanması üzerine hematolojik açıdan tetkik edilmiş. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi(KIAB) alınmış, hodgkin/non-hodgkin lenfoma şüphesi ile eksizyonel lenf nodu biyopsisi alınması önerilmiş. KIAB işleminde uygulanan prilokainden 1 saat sonra halsizlik, boğaz ağrısı sebebiyle asemetazin içtikten 2 saat sonra ses kısıklığı, boyunda şişme, uvula ödemi gelişmiş. NSAİİ alerjisi olarak değerlendirilmiş. Birinci atağı izleyen 9 ay zarfında 2 kez daha aynı şekilde atak geçirmiş, temmuz 2013te polikliniğimize başvurmuş. C4 düzeyi düşük(6.28 mg/dl) saptanmış. ANA, C3, IgA, IgM, IgG düzeyleri normal sonuçlanmış. C1-INH fonksiyonu %13.8(%70-130), C1q düzeyi 12 mg/L(70-350) saptanmış. Edinilmiş anjioödem tanısı konan hastaya danazol 200 mg/gün tedavisi başlanmış. Atak olur ise ikatibant önerilmiş. Periferik lenf nodu olmayan hastaya eksizyonel lenf nodu biyopsisi yapılamamış. Mayıs 2014te HSM saptanmış. Trombositopeninin de sebat etmesi üzerine tekrar KIAB yapılmış, düşük dereceli B hücreli lenfoma tanısı almış. Periferik lenf nodu büyüklüğü olmayan, HSM olan hastada ön planda splenik marjinal zon lenfoma infiltrasyonu düşünülmüş. İlimli trombositopeni, splenomegali ve EAÖ tablosu olan hastada lenfomaya yönelik tedavi verilmemesine karar verilmiş, izlem önerilmiş. Haziran 2016da muayenede dalak büyüklüğü kaybolmuş. İlimli trombositopeni(136.000) devam etmekte imiş. C1q düzeyi 127 mg/L saptanmış. Mayıs 2018de kontrole gelmiş. Son 4 yıldır atak yokmuş. C4 düzeyi 34 mg/dl, trombosit sayısı 141.000, batin USGde dalak boyutu normal saptanmış. Nisan 2019da dalak boyutu normal, C4 düzeyi 45 mg/dl saptanmış.

Sonuç: Lenfoma ile EAÖ arasındaki ilişki ilk kez 1972 yılında bildirilen iki lenfosarkom hastasında saptanmıştır. Bizim hastamızda C4, C1 esteraz inhibitör ve C1q düzeyleri düşüktü, HSM ve KIAB'da , düşük dereceli B hücreli lenfoma infiltrasyonu saptanması üzerine SMZL ve eşlik eden EAÖ tanısı kondu. SMZL'li hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, soğuk aglütininin hastalığı, antifosfolipid antikorları, edinilmiş von Willebrand hastalığı ve edinilmiş C1 esteraz inhibitörü eksikliği gibi bir otoimmün manifestasyon vardır. Geçmiş yıllarda kendiliğinden tedavisiz gerileyen düşük dereceli lenfomalar bildirilmiştir.

P13- TİROİDDE FOLLİKÜLER KARSİNOM VE PLAZMASİTOM BİRLİKTELİĞİ: NADİR BİR VAKA

Mesut Tıglioğlu¹, Pınar Cömert¹, Buğra Sağlam¹, Merih Reis Aras¹, Fatma Yılmaz¹, Senem Maral¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Abdulkerim Yıldız¹, Murat Albayrak¹

¹SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Plazmositik lezyonların tanısı zordur çünkü plazma hücreli benign patolojiler ile malign neoplaziler karışabilir [1]. Neoplastik süreçler ile reaktif süreçler arasındaki farkı monoklonalitenin varlığı belirler ve klonalite neoplaziyi gösterir [2]. Yaşlı hastalarda tiroid dokusunda kitle ve litik kemik lezyonları varlığı akla tiroid folliküler neoplazisini getirir [3, 4]. Biz de tiroid folliküler karsinomu ile birliktelik gösteren plasmositom vakamızı literatüre katkısı olabileceği kanaatiyle sunuma uygun bulduk.

Yöntem: Multinodüler guatr tanısı ile takipli 80 yaşında erkek hasta, 2 aydır karın ağrısı şikayeti ile dış merkeze başvurdu. Nisan 2019'da çekilen alt batin bilgisayarlı tomografi (BT)'de; "sol ramus pubiste destrüksiyon ve rektumda 27 mm'lik segmentte, 25 mm kalınlıkta şüpheli görünüm" saptandı ve alt batin magnetik rezonanslı görüntüleme (MRG) planlandı. MRG'de kemik pelvis sol yarı içerisinde yerleşimli 80x70 mm boyutlarında suprapubik kolu invaze eden belirgin kontrastlanan solid kitle saptanması üzerine pelvik lezyondan alınan biyopsi sonucu CD138 ile yaygın pozitif, kappa monotipik boyanan plazma hücreli neoplazi olarak raporlandı. Çekilen PET-BT de ise tiroid glandı sol lobunu dolduran 5x4,5 cm boyutlu nodül (suv max:6.51) ile tanımlanan nodülün üst komşuluğunda izlenen ve hipodens alanlar barındıran 4.5x2.5 cm çaplı nodül (suv-max:4.07) saptandı. Ayrıca abdomen MRG tetkikinde pelvik bölgede bahsedilen lezyonlarda da yüksek metabolik aktivite tutulumu (suvmax:13.97) olduğu belirtildi. Tüm bu bulgular ile rektal metabolik aktivite tutulumunu aydınlatmak için kolonoskopi yapıldı ve rektumda tübülovilloz adenom saptandı. Pelviste saptanan plazma hücre neoplazisi nedeni ile miyelom değerlendirme tetkikleri istendi ve serum immun elektroforezinde (İFE) de IgG kappa tipi M komponent saptandı (M protein:3.26). Tiroiddeki lezyonlarına yönelik yapılan ince iğne biyopsisi benign sitoloji olarak raporlanması sonrası hastaya Eylül 2019 tarihinde total tiroidektomi yapıldı. Tiroidektomi patoloji sonucu, tiroid sağ lob yerleşimli 5 cm boyutunda invaziv folliküler karsinom ayrıca 7 mm'lik odakta da kappa monotipik plazma hücre infiltrasyonu gösteren plazma hücreli neoplazi saptandı. Yapılan konseyde kemikte litik lezyonların plazma hücreli neoplazi olarak değerlendirilmesi de göz önünde bulundurularak; ilgili lezyonun tiroid plasmositomu olduğu kanaatine varıldı. Aralık 2019'da yapılan kemik iliği biopsisinde lambda monotipik %5 plazma hücre varlığı saptandı. Pelvik kemik lezyonu biyopsi raporunun plazma hücreli neoplazi olması, serum İFE'de monoklonalite varlığı ve tiroid dokusunda da monoklonal plasmositom bulguları varlığı nedeni ile pelvik kemik ve tiroid plasmositomu ile prezente multiple myelom tanısı konan hastaya yaşı ve komorbiditeleri nedeni ile bortezomib-deksametazon (VD) kemoterapi (KT) protokolü planlandı. Hastanın halen VD KT rejimi devam etmekte olup 6 ay sonra tiroid foliküler karsinomuna yönelik radyoaktif iyot tedavisi planlanacaktır. Halen ayaktan poliklinik kontrolüne devam etmektedir.

Sonuç: Plazma hücre neoplazileri, plazma hücrelerinin klonal çoğalması olarak tanımlanır. Ekstra medüller plasmositom (EMP), tüm plazma hücresi neoplazmalarının yaklaşık % 3'ünü temsil eder. EMP, baş ve boyun bölgesinde % 80-% 90 oranında görülür. Hızla büyüyen tiroid nodülünün ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Ancak tiroidin MALT lenfoma, plazma hücre granülomu, medüller karsinomu ve vakamızdaki gibi folliküler karsinomundan da ayırt edilmelidir [5, 6]. Bizim vakamızda biri kemik (pelvik kemik) ve diğeri yumuşak dokuda (tiroid) olmak üzere 2 farklı alanda ekstramedüller plasmositom saptandı ve kemoterapi endikasyonu konuldu Tiroid dokusunda kitle ile takip edilen hastada, ek olarak kemik lezyonları da varsa ayırıcı tanıda plazma hücre diskrazileri de akılda tutulmalı ve ilgili tetkikler planlanmalıdır.

P14- KARACİĞER NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN HEMOLİTİK ANEMİ: YOLCU LENFOSİT SENDROMU

Ece Vural¹, Ünal Atış¹, Fatma Tennur Genç², Utku İltar¹, Orhan Kemal Yücel¹, Ozan Salim¹, Levent Ündar¹

¹Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, ²Akdeniz Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Yolcu lenfosit sendromu (YLS) hematopoetik kök hücre nakli veya solid organ nakli sırasında alıcıya geçen donör kaynaklı B lenfositlerden üretilen yeni izoaglutininler aracılığı ile oluşan bir immün hemolitik anemi tablosudur. Özellikle A ya da B kan grubuna sahip olguların O kan grubuna sahip donörden nakil yapılmasını takiben artmış sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Daha nadir olarak minor kan grubu veya Rh(D) uyumsuzluklarında da benzer tablolar bildirilmiştir. Klinik olarak genellikle nakil sonrası 3. ve 24. günler arasında ani başlayan ancak kendi kendini sınırlayan hemolize neden olurlar. Nadiren akut böbrek yetersizliği, yaygın damar içi pıhtılaşma ve çoklu organ yetersizliği tablosu oluşturup yoğun immünsupresif tedavi hatta splenektomi gereksinimi doğurabilirler. Burada biz, B Rh(D) pozitif kan grubuna sahip olan hastaya kan grubu O Rh(D) pozitif olan donörden ortotopik karaciğer nakli yapılmasını takiben hemolitik anemi gelişen bir olguyu sunduk.

Bulgu: 57 yaşında B Rh pozitif kan gruplu erkek hasta 7 yıldır kriptojenik dekompanze karaciğer sirozu (Child C, MELD:19) tanısıyla izlenmekteydi. Komorbiditesi bulunmayan hastaya canlı donörden ortotopik karaciğer nakli uygulandı. İmmünsupresif ajan olarak takrolimus tercih edildi. Nakil sırasında ve sonrasında bir komplikasyon gelişmemiş olup naklin 2. günündeki tetkikleri şu şekildeydi; hemoglobin (HGB) 6 g/dL, lökosit 900/mm³, nötrofil 700/mm³, trombosit 18,000/mm³. Bunun üzerine B Rh pozitif 2 adet eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı sonrası HGB 7,7 g/dl'ye yükseldi. Hastanın 8. gün kan sayımında HGB'nin 3,4 g/dl ve hematokrit (HCT) %10,8 olması nedeniyle öncelikle kanama nedenleri dışlandı. Hemogramda lökosit 10,900/mm³; nötrofil 10,200/mm³, trombosit 44,000/mm³ idi. Periferik yaymada kümelenmiş HGB'ler, eritroid seri öncüllerinin varlığı ve polikromazi belirgin iken fragmente eritrosit görülmedi. Biyokimyasal analizlerden kreatinin 1,24 mg/dl, alanin/aspartat aminotransferaz:68/196 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 1131 U/L, total bilirubin/direkt bilirubin 5/1,8 mg/dl ve haptogloblin <8,06 mg/dl idi. Bunların dışında yapılan incelemelerde protrombin zamanı 18,73 sn (INR:1,75) aktive parsiyel tromboplastin zamanı 23,9 sn, fibrinojen 160,9 mg/dl, d-dimer 4,57 mg/L, retikülosit %7,37, indirekt coombs negatif, direkt coombs IgG +3 pozitif, C3d +2 pozitif, soğuk aglutinin testi negatifti. Sonrasında hastanın kan örneği ile B Rh pozitif kan örnekleri arasında çapraz karşılaştırma (ÇK) yapıldı. Tüm ÇK'larda anti-insan globulini ile +3 ve kendi kanı ile kontrolünde +3 reaksiyon gözlemlendi. Hastaya B Rh pozitif kan grubundan 500 mg metil prednizolon eşliğinde yapılan 2 ünite ES replasmanı sonrasında ölçülen HGB değeri 4,9 g/dl' idi. Donörünün kan grubu olan O Rh(D) pozitif kan örnekleri ile yapılan ÇK ise uyumluydu. Anti A titrajı 1/16 (+3), 1/32 (+1), 1/64 (negatif) iken Anti B titrajı 1/8 (+3), 1/16 (+1), 1/32 (negatif) olarak bulundu. Hastaya O Rh pozitif 2 adet ES transfüzyonu sonrasında HGB 7,8 g/dl'ye yükseldi.

Sonuç: Solid organ nakli için oragan donörü ve alıcısı arasında ABO/ Rh kan grubu uyumu şart değildir. İmmünsupresif ajanların başarısı ve gelişmiş cerrahi teknikler nedeniyle günümüzde organ nakli sıklıkla uygulanan bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kan grubu uyumlu olmayan vakalarda gerçekleştirilen nakillerden sonra görülen hemolitik anemilerde YLS da göz önünde bulundurulmalıdır.

P15- PANİK DEĞER: KALSİYUM 22.4 MG/DL**Filiz Yavaşoğlu¹**¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Ciddi hiperkalsemi (serum Ca>14 mg/dL veya iyonize kalsiyumun >10 mg/dL) yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hastalar ciddi kas güçsüzlüğü, akut böbrek yetmezliği, aritmi, bilinç değişiklikleri ve komaya kadar giden bulgularla karşımıza gelebilirler. Ciddi hiperkalsemi , sıklıkla maligniteye sekonderdir ve kısa prognozla ilişkilidir. Biz de ciddi hiperkalsemi (serum kalsiyumu 22.4 mg/dL) ile acil servise başvuran bir hastamızı sunmayı amaçladık.

Bulgu: OLGU: 61 yaşında kadın hasta halsizlik şikayeti ile acil servise başvurmuş. Özgeçmişinde triodektomi ve osteoporoz tanıları olan hastanın yapılan tetkiklerinde WBC:12600 ANS:7750 hb:12.2 gr/dL,plt:240000 total protein:7,3 g/dL, albümin:4,1 g/dL, bun:20 cre:1 mg/dL, bil:1,5/0,4 mg/dL, ALP:137 AST:43u/L, ALT:10,3 u/L, GGT:20 Na:136 mmol/L, potasyum:2,3 mmol/L, globülin:3,24 mg/dL, fosfor 1,5 mg/dL , sedim 107 mm/s olarak saptanmış. Genel durum bozukluğu olan hastada akut serebrovasküler hastalık ekarte edilmiş ve hasta dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılmış. Hasta nefroloji bölümüne danışılmış ve ciddi hiperkalsemisi için hidrasyon ve diüretik tedavisine ek olarak hemodiyaliz desteğine başlanmış.5 gün üst üste hemodiyaliz desteği alan hastanın 6. Günde kalsiyum düzeyleri normal seviyelere gerilemiş ve hasta dahiliye servisine alınmış. Hastanın hiperkalsemi etyolojisi açısından çalışılan PTH:21,1 pg/mL, 25 OH vit D 10,2 ng/mL olarak saptanmış. ACE düzeyi:27,2 (referans aralığı:8-52 u/L) olarak saptanmış.24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı 184 mg/gün olarak saptanmış. Hastaya malign hiperkalsemi etyolojisi açısından tüm vücut PET CT çekilmiş ve iskelet sisteminde yaygın yer yer destrüktif nonhomojen hipermetabolizma gösteren çoğunluğu litik olmak üzere litik /sklerotik multipl lezyonlar saptanmış. Bunun üzerine multipl myelom ön tanısı ile çalışılan IG M<19 mg/dL, IGG 1161 mg/dL, IG A <49 mg/dL, beta 2 mikroglobulin:6,4 mg/L olarak saptanmış. Hasta mevcut bulgularla tarafımıza danışıldı ve hastaya kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon ve imprint incelemelerinde %95 oranında plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Kemik iliği biyopsisi IgG kappa multipl myelom ile uyumlu olarak geldi. Serum immun fiksasyon elektroforezinde IgG kappa monoklonal gamopati, idrar immünfiksasyonunda kappa hafif zincir saptanan hastaya bortezomib+siklofosfamid+dexametazon kemoterapisi başlandı. Tedavinin 2 .haftasında hasta masif pulmoner tromboemboli nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Hiperkalsemi; multipl myelomda tedavi gereksinimini belirten, organ hasarını gösteren önemli bir bulgudur. Multipl myelomda tanı anında olguların %10 undan fazlasında bulunur ve acil tedavi gerektirir. Tedavisinde hidrasyon, diüretik, bifosfanatlar, kalsitonin , kalsiyum ve d vitamininden fakir diyet ve hemodiyaliz uygulanabilecek tedavi seçenekleridir.

P16- HODGKİN LENFOMA VE KOLON ADENOKARSİNOMA AYNI ANDA SAPTANMASI: OLGU SUNUMU

Nur Aylin Atli¹, Emine Güçhan Alanoğlu², Bülent Çetin³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, ³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji BD

Amaç: Giriş Klasik HL alt tiplerinden, Lenfositten zengin HL oranı % 5 izlenmektedir. Kolorektal kanser (KRK) dünyada en sık görülen üçüncü malignitedir. Bununla birlikte, bu 2 malignitenin eşzamanlı oluşumu oldukça nadirdir. Bu sunumda senkronize gelişen primer lenfositten zengin HL ve primer kolon adenokarsinomu olgusu tartışılacaktır.

Bulgu: Olgu 74 yaşında erkek hasta 3-4 aydır sağ çene altında şişlik şikayeti mevcut olup B semptomları olmayan hastanın KBB poliklinik başvurusunda yapılan fizik muayenesinde sağ submandibular alanda 2-3 cm, fikse-solid LAP saptandı ve yapılan laboratuvar tetkiklerinde WBC:6900/µL, NEU:4500/µL, HGB:11,4 g/dL, PLT:349000/mm³, CEA:6,8ng/ml, ESR: 38mm/s, LDH:182u/l, Albumin 3,78gr/dl, Ürik Asit:4,8mg/dl olarak izlendi. Hastaya yapılan LAP eksizyonel biyopsi patolojisinde lenfositten zengin HL (CD20 negatif, CD30 zayıf pozitif) saptanması üzerine hematoloji polikliniğimize başvurdu. Kliniğimizde evreleme amaçlı çekilen PET-CT de sağ ve sol juguler en büyüğü 1 cm çapında multipl lenf nodları (SUVmax: 4.74) ve çekumda 3 cm lik duvar kalınlaşması (SUVmax: 11.33) mevcut olup (Deauville Criteria Score:5) 2. primer tümör açısından şüpheli olarak değerlendirildi. Kolonoskopisinde çıkan kolon proksimalindeki kitleden yapılan biyopside adenokarsinoma gelmesi üzerine sağ hemikolektomi yapıldı. İyi prognoz kriterleri olan, lenfositten zengin HL tanılı hastaya tedavi amacı ile 2 kür ABVD kemoterapi protokolü ve sonrasında 10 gün RT (20 gy) verildi. Kontrol PET-CT' sinde baş-boyun bölgesindeki lenf nodlarında belirgin regresyon izlendi. HL ya yönelik olarak 10 gün RT (20 gy) sonrasında 6 kür XELOX KT' si planlanmış olup 2 kürü verildi. Hastanın tedavisi medikal onkoloji kliniğinde devam etmektedir

Sonuç: Tartışma Kanser hastalarında primer tümörden uzak kitle lezyonları sadece uzak metastaz değil, aynı zamanda başka bir primer malignite belirtisi olabilir. Senkron gastrik adenokarsinom ve HL nadiren bildirildi. (1) 2000- 2009 yılları arasında yılda yaklaşık 200 kolorektal adenokarsinom tanısı alan bir kurumda retrospektif tarama yapıldı. 9 yıl içinde eşzamanlı kolorektal malignite ve lenfoma tanısı alan 5 hastanın ikisi nodüler lenfositten baskın , biri lenfositten zengin HL, diğerleri yaygın büyük B hücreli lenfoma ve B hücreli foliküler lenfoma idi. (2) Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KRK tanısı konan, 16-91 yaş arası 210 hastanın % 10'unda PET-CT de senkronik neoplazm tespit edildi. Bu neoplazmlar hepatoselüler karsinom, renal hücreli karsinom , non hodgkin lenfoma , akciğer , pankreas , meme , mesane ve tiroid kanseriydi (3). Sonuç Primer kolon adenokarsinomu ve primer lenfositten zengin HL nadirde olsa birlikte görülebildiği akılda tutulmalıdır. Kaynak 1) Ü. Yalçıntaş Arslan ve ark. Concomitant Hodgkin's lymphoma and gastric adenocarcinoma: a rare coincidence. Medical Oncology, volume 28, pages251–254(2011) 2) L. R. Kidd ve ark. Synchronous diagnosis of colorectal malignancy and lymphoma. Departments of Singleton Hospital, Wales, UK Received 7 April 2010; accepted 1 July 2010; Accepted Article online 21 September 2010. 3) Ladrón-de-Guevara D ve ark. Synchronous tumors detected with contrast-enhanced F18-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CTc) in colorectal cancer. Rev Med Chil. 2019 Jul;147(7):828-835.

P17- KANSER VE ÇEŞİTLİ HASTALIKLARDA DEJENERASYONA UĞRAMIŞ GOLGİ AYGITININ ETKİLERİ İLE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hilal Salcın¹, İlayda Alçitepe², İlknur Karatekin², Burçin Kaymaz²

¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kanser Biyolojisi ve İmmünolojisi Bölümü, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Golgi aygıtı, proteinlerin post-translasyonel modifikasyonlarını gerçekleştiren ve lipid aracılığıyla proteinlerin hedef bölgelere taşınımını sağlayan, sekretuar yolağın merkezi bir organelidir. Maddenin işlenmesinin ve taşınmasının yanı sıra, Golgi kompleksi, mitotik giriş, hücre iskelet organizasyonu, kalsiyum homeostazisi ve apoptozun düzenlenmesini sağlar. Aynı zamanda otofajiye de aracılık eder ve aksonal homeostaziyi korur. Golgi, ilgili genlerdeki mutasyonların bir sonucunda parçalanabilir, enfeksiyöz ajanlar tarafından ele geçirilebilir, işlevsel proteinlerinde ekspresyon hataları olabilir, veziküler transferine engel olan patojenik mutant proteinler oluşabilir. Bunun sonucunda nörodejeneratif hastalıklara ve kansere neden olabilir. Golgi yapısal proteinleri Golgi çevresinde bir proteinli matris oluşturan genişletilmiş sarmal-bobin proteinlerdir. Bunlardan en önemlisi GRASP65'dir. Normal koşullarda GRASP65 defosforile bir şekilde bulunur. Madde taşınımında görevli olan GOLPH3'ün aşırı ekspresyonu AKT 'nin artmış fosforilasyonuna yol açar ve transkripsiyon aktivitesini düşürerek meme kanserinde hücre proliferasyonunu teşvik ettiği düşünülmektedir. Yapısal proteinlerin fosforilasyonu Golgi'nin yapısal değişikliğine yol açarak çeşitli hastalıklara neden olur. Golgi Aygıtı' nın parçalanma gibi yapısal değişiklikleri, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Alzheimer ve Creutzfeld - Jacob hastalıkları, spinoserebellar ataksi tip 2 dâhil, çeşitli nörodejeneratif hastalıkların erken klinik öncesi bir özelliğini temsil etmektedir. ALS'ye neden olan genlerin dejenere motor nöronlarındaki Golgi fragmentasyon mekanizmalarıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Nörodejeneratif hastalıklarda genellikle Golgi fragmentasyonu sonucu ER-Golgi ile Golgi arasındaki veziküler plazma transferine engel olan patojenik mutant proteinler oluşmaktadır.

Sonuç: Hücresel bütünlüğün sağlanmasında önemli bir yeri olan Golgi aygıtı, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavilerinde büyük bir öneme sahiptir. Tedavi yöntemi olarak, hasarlı hücrelerde Golgi aygıtlarını parçalamayı hedeflemek, önemli bir strateji olarak karşımıza çıkmaktadır. Golgi yerleşik proteinlerini çeşitli bozuklukların tedavisi için hedef alan ilaçlar, klinik deneme aşamasına getirilmiştir. Bununla birlikte yaşanan temel zorluklar, hedef spesifitesi artması ve hücre membranı bariyerini aşmaktaki zorluktur. Bu nedenle Golgi'yi hedeflemek için hücre penetran peptitler veya nanopartiküller gibi yeni ilaç verme stratejilerinin geliştirilmesi, yan etkilerin en aza indirilmesiyle devam etmektedir.

P18- B HÜCRELİ AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (B-ALL) TANILI İNVAZİF PULMONER MUKORMİKOZ OLGUSU

Almila Üyük¹, Selda Sayın Kutlu², Veysel Erol³, Nil Güler³

¹Pamukkale Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Pamukkale Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Pamukkale Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Hematolojik maligniteli hastalarda kemoterapi sonrasında baskılanan immün sistem nedeniyle dirençli ateş, nötropeniyle sık karşılaşmaktayız. Olgumuzda geniş antibiyoterapiye rağmen yeterli immün yanıt alınamayan hastalarda nadir görülen fakat mortal seyreden invazif fungal infeksiyonlara dikkat çekmeyi amaçladık.

Yöntem: Akut lökoz ile gelen 50 yaşında erkek hasta Philadelphia (Ph) pozitif B-ALL tanısı aldı. CALLA %90(+), CD20 %85(+) saptandı. İmatinib eşliğinde HyperCVAD 1A kemoterapi rejimi başlandı. Endikasyon dışı rituksimab başvurusu yapıldı ancak onay alınamadı. Kemoterapiden yaklaşık 2 hafta sonra nötropenik ateş, damakta gri plak, akciğerlerde yaygın ral olması üzerine pnömoni ön tanısıyla piperasilin tazobaktam başlandı. Ateş yanıtı alınamaması üzerine tedavi meropenem, teikoplanin, vorikonazol şeklinde düzenlendi, takiplerinde ateşinin devam etmesi üzerine teikoplanin tigesiklin ile değiştirildi. Akciğer tomografisinde ters halo işareti gözlenmesi üzerine mukormikoz düşünüldü, vorikonazol kesilerek lipozomal amfoterisin B, 5mg/kg olarak başlandı. Klinik yanıt alınamaması üzerine tedaviye amikasin ve linezolid eklendi. Amfoterisin 9. gününde akciğer lezyonlarında gerileme olmaması nedeniyle kurtarma tedavisi olarak posakonazol eklendi. Tanı için bronkoskopi yapıldı ancak etken üretilemedi. Mevcut tedavi ile klinik yanıt sağlanabildi. 10 gün sonra tekrar ateşlenen hasta ilaç ateşi olarak değerlendirildi ve meropenem, linezolid, amikasin kesildi, posakanazol ve ambisom ile tedaviye devam edildi. Bu süreçte HyperCVAD 1B ve rituksimab onayı gelmesi üzerine rituksimab verildi. Tekrar ateş olması, balgam kültüründe Escherichia coli üremesi olması üzerine meropenem ve tigesiklin tedaviye eklendi. Plevral efüzyon nedeniyle tanı, tedavi amacıyla torasentez yapıldı ancak etken üretilmemesi üzerine transtorasik biyopsi yapıldı, zygomycetes ile uyumlu fungal mikroorganizma saptandı. Etkene yönelik uygun tedavi alan amfoterisin B 41. günde ateşi gerileyen, klinik yanıt sağlanan, yeni görüntülemelerde kısmen gerileme gözlenen hastanın medikal tedavi sonrası operasyon açısından değerlendirilmesi planlandı. Nakil planı olan hastanın mevcut durumunun nakle uygun olmadığı düşünüldü. Kalıntı lezyon için operasyon planlanan ancak fungal infeksiyonu halen yaygın olan hasta cerrahiye de verilemedi. HyperCVAD 1B sonrası gönderilen sitogenetik FISH sonucu beklenmektedir. Ph belirgin düşük gelmesi halinde imatinib ile tedaviye devam edilip fungal infeksiyon nedeniyle cerrahiye uygun hale gelene kadar medikal tedaviyle devamı planlanmıştır.

Bulgu: Mukormikoz, hematolojik maligniteli hastaların en sık üçüncü fırsatçı mikozudur. Genellikle ağır nötropenik hastalarda görülür. Akciğer, rinoserebral, cilt, gastrointestinal, yaygın form olmak üzere beş baskın klinik formu vardır. En sık rinoserebral ve pulmoner tutulum görülür. Pulmoner tutulumu olan olgumuz vinç operatörü olup nötropeni tablosundan hızlı çıkmasına rağmen ateş yanıtı geç alınabilmektedir. Bu durum altta yatan mesleksi maruziyet şüphesini akla getirmektedir.

Sonuç: İmmün baskılanmış hastalarda görülen invazif fungal infeksiyon etkenlerinin tanımlanması antifungal tedaviyi değiştirebileceği için etkin tedavi açısından son derece önemlidir. İntravenöz amfoterisin B ile tedavi bazı olgularda başarılı olmasına rağmen, cerrahi rezeksiyon ve medikal tedavi kombinasyonu önerilmektedir. Bu olgumuzda mukormikoz tanısı transtorasik biyopsi ile histopatolojik olarak konmuştur. Hematolojik maligniteli immünsupresif hastalarda dirençli ateş varlığında invazif fungal infeksiyonlara karşı tanı ve tedavinin önemini vurgulamak istedik.

P19- SBÜ BAKIRKÖY DR SADİ KONUK EAH ESANSİYEL TROMBOSİTEMİ HASTALARINDA PEGİLE-INTERFERON ALFA DENEYİMİ

Melis Özyazanlar¹,Gözde Nezahat Genç¹,Emre Akar¹,İtir Şirinoğlu Demiriz¹

¹Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: KMPH grubunda ET’de sıklık sırasında göre %50-65 JAK2V617F, %15-30 CALR, %4-8 MPL mutasyonu saptanır. Hastaların %10-20’sinde her 3 mutasyon da görülmeyebilir.ET tedavisi risk grubuna göre (yaş, tromboz öyküsü, mutasyon varlığı) yapılır. Tedavide ilk tercih edilen ajan Hidroksiüre (HU) ; 2.basamakta tercih edilen ajanlar arasında pegyle interferon alfa (PEG-IFN) ve anagrelididir. Hastanemizde takip ettiğimiz ET olgularımıza çeşitli nedenlerle (intolerans, rezistans veya genç yaş/doğurgan/sekonder malignite riski) PEG-IFN tercih edilen hastalardaki deneyimimizi paylaşmak istiyoruz.

Yöntem: Tek tersiyer merkezde esansiyel trombositopeni tanısıyla takip edilerek hastalık süreçlerinde pegile interferon tedavisi almış olan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak toplandı.İstatistiksel analiz için SPSS v23 programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin analizi, dağılım şekli ve gruplandırılma özelliklerine göre Mann-Whitney U testi, Wilcoxon testi veya Friedman testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgu: 2016 WHO KMPH tanı kriterleri ile tanı alan toplam 27 ET hastasının dahil edildiği bu çalışmada; ortalama yaş 40.25 (19-59) olarak saptandı. Hastaların %70.4’ü kadın (n=19), %29.6’sı erkekti (n=8). JAK2 mutasyonu 11 hastada (%40.7) pozitif iken, CALR mutasyonu ise 4 hastada (%14.8) pozitif saptandı. HU tedavisiyle trombosit sayısındaki düşüşün istatistiki olarak anlamlı olduğu; WBC ve hemoglobinde ise anlamlı değişiklik olmadığı saptandı(sırasıyla;p=0.036, p=0.753, p=0.249)[öncesi ortalama,(min-maks) vs 3 ay sonra ortalama,(min-maks);Plt(/ μ L):1256555(437000-2356000)-vs-684900(176000-1135000);WBC(/ μ L):10806(5800-15400)-vs-11387(4500-29000);Hgb(gr/dL):12.56(7.4-15.8)-vs-12.19(10.2-14.2)]. PEG-IFN tedavisi öncesi, 1. Ay kontrol viziti ve 3. Ay kontrol vizitinde tetkik edilen kan sayımları karşılaştırıldığında; Plt ve Hgb değerleri arasında anlamlı değişiklik saptanmazken WBC’de anlamlı düşüş saptandı.(Sırasıyla; p=0.115, p=0.651, p=0.016)[ortalama (min-maks);tedavi öncesi vs 1. Ay vs 3. Ay; Plt(/ μ L):1005533(85000-2500000)-vs-974500 (205000-2900000)-vs-605769(236000-1505000);Hgb(gr/dL):12.11(8.1-17.2)-vs-12.04(9.3-17.0)-vs-11.64(9.4-14.0); WBC(/ μ L):20663(5300-172000)-vs-7825(3600-16000)-vs-6671(4000-12000)]. Alt grup analizlerinde ilk 3 aylık periyotta PEG-IFN 90 IU/hafta (p=0.368) ve 180 IU/hafta (p=0.097) dozda kullanılması arasında Plt düşüşü yönünde anlamlı fark saptanmadı. Kadınlarda PEG-IFN ile Plt düşme eğilimi yüksekken (p=0.05); erkeklerde anlamlı fark saptanmadı (p=0.607).

Sonuç: ET’de risk sınıflamasına göre tedavi planlanmaktadır. Düşük riskli hasta grubunda sitoreduktif tedavi verilmez, kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilerek ASA verilebilir. Orta ve yüksek risk grubu hastalarına sitoreduktif tedavi verilmektedir. Sitoreduktif tedavi verilip takiplerinde HU'ye intolerans (anemi, lökopeni, bacak ülserleri, yanetki gelişmesi) veya rezistans (plt>450.000 sebat etmesi) gelişen hastalara veya fertilitte korunması ve sekonder malignite riski gözetilerek seçilmiş olgularda 2.basamak tedavi tercih edilmektedir. Hematoloji polikliniğimizden ET tanılı 27 olguda PEG-IFN başlandı. PEG-IFN tedavisinin ilk 3 aylık süreçte Plt düşüşü yönünde anlamlı etki göstermediği saptanmıştır. Ancak retrospektif dizayn, hasta sayısı ve takip süresi azlığı çalışma limitasyonudur. Hastaların uzun dönem takiplerine yönelik prospektif izlemleri devam etmektedir.

P20- CMV İLİŞKİLİ COOMBS TESTİ NEGATİF OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ

Fatıma Özkaya¹, Ahmet Kutluay¹, Veysel Erol², Hande Oğul Hıncal², Nil Güler²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Hemolitik anemiler otoimmün, non-immün hemolitik anemiler olarak ayrılır. Hemolitik anemi tedavisine yaklaşımda ilk basamak otoimmün-nonimmün ayrımının yapılmasıdır. Otoimmün hemolitik anemilerin nedenleri; Otoimmün veya enflamatuar bozukluklar (örn. Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu), Malignite (örn. Akut lösemi, lenfoma), Enfeksiyon (örn., Mycoplasma pneumoniae, EBV) gibi sebeplerdir. Non-immün coombs - hemolitik anemi nedenleri; eritrosit enzim eksiklikleri ve membran defektleri, Trombotik trombositopenik purpura, Dissemine intravasküler koagülasyon(DIC), İlaça bağlı hemolitik anemiler, Malarya, Babesiosis, Bartonellosis, mekanik hemoliz, Marş hemolizi gibi durumlardır. Nonimmün hemolitik anemilerin tedavisi altta yatan sebebe yöneliktir. OİHA'da ise tedavi steroid ve IVIG tedavisidir. OİHA'lar nadiren coombs negatif gözlenebilir ve nadiren enfeksiyona sekonder gelişir. Biz burda, CMV enfeksiyonuna sekonder oluşan coombs negaitf otoimmün hemolitik anemi olgusundan bahsedeceğiz.

Bulgu: 18 yaşında kadın hasta 1 haftadır olan ateş ve halsizlik yakınmalarını takiben senkop gelişmesi üzerine acil servisimize başvurdu. Fizik muayenesinde traube kapalı, karaciğer palpabldı. Laboratuvar bulgularında Total bilirubin:5.01mg/dl İndirekt bilirubin:4.24mg/dl, LDH:687U/L, HGB:3.9g/dL, HCT:%11, PLT:118.000K/uL, D.Retikülosit:%0.5, INR:1.28 Fibrinojen:296mg/dl D-Dimer:594ng/ml Direkt Coombs:negatif ve İndirekt Coombs:negatif. Hasta hemolitik anemi tanısıyla ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı.Ayırıcı tanıda konjenital hemolitik anemi nedenleri dışlandı. Hastanın periferik yaymasında şistosit gözlenmemesi nedeniyle Mikrioanjiyopatik hemolitik anemiler dışlandı. Yapılan serolojik incelemelerde CMV IgM(6.24) / IgG(14.5) pozitif; CMV PCR pozitif (<150 cp / mL); CMV IgG Avidite:22.1(Düşük AV), EBV VCA IgM 0.81(grizon)/ IgG49.63(reaktif). Kan kültürlerinde üreme olmadı, HIV, hepatit B ve C virüsüne karşı antikorlar, Brusella, Toksoplazma antijenleri negatifti. Edinsel hemolitik anemi nedenleri açısından tetkik edilen hastada CMV IGM (7.35) titrede pozitif ve CMV IGG (55.6) titresinde artış saptanması üzerine akut CMV enfeksiyonuna sekonder hemolitik anemi olarak değerlendirildi. Hastaya iv gansiklovir 2x5 mg /kg dozunda başlandı. PubMed literatüründe 12 adet CMV ilişkili hemolitik anemi olgusu bildirilmiş olup, bunlardan 4 tanesine steroid verilmesi ve hepsinde kür sağlanması nedeni ile hastamıza 1 mg/kg dozunda iv metilprednizolon başlandı. Steroid tedavisinin 10.gününde hastaya toplam 13 ünite ES replasmanı verilmesi nedeniyle hasta steroide yanıtız kabul edildi Steroid tedavisine dirençli anemisi olan hastanın 14 günlük gansiklovir tedavisine rağmen yeterli hemoglobin yüksekliği sağlanamaması nedeniyle tedavisinin 24. ve 26. günlerinde 1 mg/kg dozunda İVİG verildi ve tedaviye dramatik yanıt alındı. İVİG tedavisi verildikten 20 gün sonrasında bile hemoglobin stabilizasyonunun devam etmesi nedeniyle İVİG tedavisine yanıt pozitif kabul edildi. Hasta 48 mg oral metilprednizolon ile taburcu edildi.

Sonuç: Otoimmün hemolitik anemiler nadiren Coombs negatif olarak gözlenebilmektedir. Laboratuvarlarda kullanılan rutin coombs testleri antikorlardan IGG ve IGM'i saptayabilip IGD ve IGA'yı saptayamaması nedeniyle IGD ve IGA tipi otoantikor varlığında, eritrosit üzerindeki antikor sayısının azlığı halinde ve tüm antikor pozitif olan eritrositlerin dalak tarafından yıkıldığı durumlarda otoimmün hemolitik anemiler coombs negatif olarak saptanabilmektedir. Ayrıca ilaca bağlı otoimmün hemolitik anemilerde coombs testi için alınan kan numunesine hemolitik anemiye neden olan ilacın eklenmemesi durumunda test yalancı negatif çıkacaktır. Tüm bunlar göz önüne alındığında klinik olarak otoimmün hemolitik anemi düşünülen olgularda coombs testinin negatif sonuçlanabileceği akla getirilmelidir.

P21- TROMBOSİT SEKRESYON DEFEKTİ, OLGU SUNUMU

İpek Azizoğlu Şen¹, Ayşe Kaya¹, Büşra Gökçe Özcan¹, Muhittin Özcan², Alkım Yolcu¹, Özge Kama Başçı¹, Ezgi Altuner¹, Mine Miskioğlu¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Celal Bayar Tıp Fakültesi, ²Ege Tıp Fakültesi

Amaç: Kalitatif trombosit fonksiyon bozuklukları ekimoz, peteşi, epistaksis, diş eti kanaması ve menoraji semptomları ile gelebilir. Herediter kalitatif platelet bozuklukları bozukluğun kaynaklandığı yere göre glikoprotein ile, platelet granülleri ile, sinyal iletim ve sekresyonu ile ilişkili defektlerden kaynaklanan bozukluklar olarak sınıflandırılabilir. Trombosit granüllerinin sekresyonu trombosit fonksiyonu için önemlidir. Trombosit granülleri olarak alfa, delta ve T granül ve lizozim tanımlanmıştır.

Yöntem: Bilinen beta talasemi minör tanısı olan 21 yaşında kadın hasta hematoloji polikliniğine diş eti kanaması şikayeti ile başvurdu. Hastanın 3-4 yaşından beri olan burun kanaması, kolay berelenme ve uzun süren adet kanaması öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünde babaannesinde kanama öyküsü var. Hastanın laboratuvarında hemoglobin: 10,8 g/dL, MCV: 64 fL, trombosit: 381.000 10³/L lökosit:14.700 10³/L MPV:10,4 fL, INR: 1,14 aPTT: 33 sn fibrinojen: 362 mg/dl saptandı. Kanama zamanı 15 dakika üzeri olarak ölçüldü.

Bulgu: Faktör VIII %123 (50-150) vWF antijeni %143 (%69-179), vWF ristosetin kofaktör aktivite: %132 (%66-183) saptandı.

Sonuç: Hastanın ADP, kollajen ve epinefrin ile trombositlerde agregasyonunun olmaması, ristosetin ve araşidonik asit ile agregasyonun olması trombosit depo havuz hastalığını (TDHH) düşündürdü. Hastaya adet dönemlerinde ve diş eti kanamaları olduğunda kullanmak üzere traneksamik asit tablet verildi.

P22- PLAZMAFEREZ YAPILMADAN STEROİDE YANIT VEREN TTP OLGUSU

Ayşe Kaya¹, İpek Azizoğlu Şen¹, Büşra Gökçe Özcan¹, Alkım Yolcu¹, Mustafa Ayberk Ardıç¹, Elif Miran¹, Burak Yenikaya¹, Mine Miskioğlu¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi

Amaç : GİRİŞ: Trombotik trombositopenik purpura (TTP), trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemiye neden olan von Willebrand faktörü parçalayan ADAMTS13'ün ciddi ölçüde azalmasından kaynaklanan bir trombotik mikroanjiyopatidir (TMA). Kazanılmış veya hereditör olabilir. Hereditör TTP' de ADAMTS13 mutasyonu nedeniyle ADAMTS13 aktivitesi <%10' dur. Kazanılmış TTP' de ise ADAMTS13' e karşı antikor gelişimi saptanır. Burada plazmaferез yapılmadan steroid tedavisiyle trombositopenisi düzelen atipik bir TTP olgusu sunduk.

Bulgu: OLGU SUNUMU: 20 yaşında bilinen ek hastalığı olmayan hasta vücutta morluk şikayetiyle dış merkeze başvurduğunda hastaya immün trombositopenik purpura (İTP) tanısı konularak metilprednizolon (MP) başlanmış. MP kesildikten sonra platelet(PLT) 9000 olması üzerine hastanemiz hematoloji bölümüne başvurdu. Hastanın labaratuvar tetkiklerinde Hemoglobin(HB):7,9 g/dL MCV:96 PLT: 13000 beyaz küre(BK)/ nötrofil(NT): 5720/5240, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, LDH:888, indirekt bilirubin:1,6 direkt bilirubin:0,31 saptandı. Düzeltilmiş retikülosit: %9,2 görüldü. Periferik yaymada sferositler, tekli trombositler görüldü. Fragmentasyon görülmeydi. Gönderilen CMV/EBV Ig M, direkt ve indirekt coombs tetkikleri ve ANA negatif görüldü. Hastada nüks İTP düşünülerek tekrar MP başlandı. Takiplerinde MP kesildikten sonra 2 kez daha trombositopeni gelişip tedavi tekrar başlanması gerekti. Trombositopeni atakları sırasında LDH ve indirekt bilirubin yüksekliği görülen hastanın PNH paneli negatif saptandı. Romatolojik açıdan değerlendirilen hastada herhangi bir patoloji düşünülmedi. 2. kez trombositopeni gelişiminden sonra hastaya MP ile birlikte eltrombopag da başlandı. Eltrombopag tedavisi sırasında steroid kesildikten sonra tekrar trombositopeni gelişti, steroid yeniden başlandı ve splenektomi yapıldı. Hastanın takiplerinde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk hiç görülmeydi. MP azaltılarak kesildikten sonra hastanın tekrar trombositopenisi gelişti. HB 10,8 g/dL' den 8,7 g/dL' ye düştü. İndirekt bilirubin 1,7, LDH 1043 olan hastanın periferik yayması yeniden değerlendirildiğinde(Fotoğraf 1) fragmente eritrositler görüldü. MP tekrar başlandı. Hastadan ADAMTS13 düzeyi gönderildi. ADAMTS13 <%0,2, inhibitör düzeyi 79 U/mL ile pozitif saptandı. Hasta TTP olarak değerlendirildi. Steroid tedavisi kesildikten sonra nüks etmesi nedeniyle ritüksimab endikasyon dışı onay alınarak 375mg/m² dozunda 4 hafta verildi. Bu sırada steroid azaltıldı. Ritüksimab tedavisi bittikten 1 hafta sonra gönderilen ADAMTS13 düzeyi <%0,2, inhibitör düzeyi 78.2 U/mL ile pozitif saptandı. Hastanın düşük doz steroid tedavisi ile izlenmesine karar verildi.

Sonuç: TARTIŞMA: TTP uygun tedavi uygulanmadığı takdirde ölümcül olabilen bir mikroanjiyopatidir. Tedavide plazma değişimi ve glukokortikoidler ilk sırada kullanılmaktadır. Bunlara yanıtız olgularda ritüksimab kullanılabilir. Plazma değişimi, yüksek doz steroid ve ritüksimaba yanıtız az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu hastalarda tedavi bireyselleştirilmeli ve hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Literatürde tedaviye refrakter olgularda mikofenolat mofetil, siklosporin, siklofosfamid, splenektomi, vinkristin, bortezomib ve N-asetil sisteinin tedavi seçeneği olarak kullanıldığı olgular vardır. Bizim vakamız steroide yanıt veren fakat tedavi kesildiğinde nüks eden bir olgudur. Plazmaferез yapılmaksızın literatürde steroide yanıt veren TTP olgusu bildirilmemiştir. Hastanın plazmaferез yapılmaksızın steroide yanıt vermesinin idyopatik TTP' nin otoimmün karakterinden kaynaklandığı düşünülmüştür

P23- CALRETİKÜLİN TİP 1 VE TİP 2 MUTASYONLARININ KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIK PATOGENEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KLİNİK İLE İLİŞKİLENDİRİLEREK ARAŞTIRILMASI

Miray Yaman¹, İlknur Karatekin², İlayda Alçitepe², Duygu Aygüneş², Nur Selvi Günel², Fahri Şahin³, Güray Saydam³, Burçin Kaymaz²

¹Şırnak Silopi Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şırnak, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi / Tıbbi Biyoloji ABD, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Dahiliye ABD/ Hematoloji BD

Amaç: Kronik miyeloproliferatif hastalıklar(KMPH), hücrel proliferasyonu ile, hematopoetik hücrelerin bir/daha fazlasının, genellikle farklılaşma ve olgunlaşma geçirdiği klonal hematopoetik bozukluklardır. Ph(-) KMPH grubunda, en yaygın olanlar; polistemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibroz (PMF)'dur. KMPH hastalarında, CALR(Calreticulin) mutasyonları tanımlanmıştır. Bu çalışmada Ph(-) KMPH hastalarında CALR mutasyonlarının belirlenmesi ve CALR mutasyon varlığının hastaların klinik bulguları üzerine etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 35 ET, 1 PMF, 4 POST-PV, 4 POST-ET MF ve 32 PV olmak üzere toplam 76 Ph(-) KMPH vakaları dâhil edilmiştir. KMPH tanılı hastaların venöz kandan izole edilmiş DNA'ları kullanılarak, DNA dizi analizi yöntemiyle, CALR mutasyonları çalışılmıştır.

Bulgu: PMF tanılı olgularda retikülin lif artışı daha yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Hastalık evresi ile korele olan splenomegali, PMF ve PV olgularında daha yüksek saptanmış olup, olguların %19,7'sinde başta MI, SVO, Budd, Chiari ve DVT olmak üzere tromboembolik olay saptanmıştır. Sağkalım açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. JAK2 mutasyonu değerlendirilen 45 olguda ET'de %20, PV'de %3, ve PMF'de %33,3 JAK2V617F mutasyonu olduğu görülmüştür (p<0,05). CALR tip 1 ve CALR tip 2 mutasyonu açısından değerlendirilen 76 olguda mutasyon saptanmamıştır.

Sonuç: JAK 2(-) ET ve PMF hastalarda, "tip 1 ve tip 2 CALR mutasyonu" saptanmamıştır. Bu iki mutasyon arasında, literatürde tip1 CALR mutasyonunun popülasyondaki oranı %45- 50 iken tip2'nin %32-41'dir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla yeni tedavi hedeflerine yönelik bu konudaki çalışmalar giderek artmaktadır. Hastalığın patogenezinin aydınlatılması, klinik ve hayatta kalım ile ilişkilendirilmesini sağladığı gibi hedefe yönelik tedaviler açısından yeni çalışmaların da önünü açacaktır.

P24- DÜŞÜK DOZ METOTREKSAT KULLANAN HASTADA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN METOTREKSAT İNTOKSİKASYON BULGULARINA NEDEN OLMASI: OLGU SUNUMU

Mahmut Can Kılıç¹, Nil Güler²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Metotreksat, romatoid artrit tedavisinde kullanılmakta olan antiromatizmal bir ilaçtır. Metotreksat tedavisine bağlı pansitopeni hayatı tehdit eden ciddi bir etkidir. Bu olguyla metotreksat kullanan bir hastada, düşük doz metotreksat düzeylerine sahip olmasına rağmen vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak metotreksat intoksikasyon bulgularına rastlanabileceği gösterilmek istenildi.

Bulgu: 77 yaşında yaklaşık 20 aydır metotreksat kullanan romatoid artritli kadın hasta acil servise ağız içinde yara, beslenme güçlüğü ve halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hastanın acil serviste pansitopeni bulgularının olması nedeniyle hematoloji servisine kabul edildi. 2 ay önce metotreksat ve leflunamid kullanımına bağlı pansitopeni ve oral mukozit nedeniyle romatoloji servisine kabul edilen hasta serviste yapılan tedavisinin ardından metotreksat ve leflunamid tedavisi durdurulmuş. Buna rağmen hasta taburculuk sonrası metotreksat kullanımına devam etmiş. Hastanın yatışında yapılan fizik muayenesinde yaygın ağız içi mukozitleri mevcuttu. (DSÖ Grade3). Hastanın yapılan kan tetkiklerinde Wbc:1,66 K/uL(4-10K/uL), Neu#:0,76K/uL(2-7K/uL), Hgb:6,5g/dL(11-16g/dL) Mcv:97fL(80-100fL) Rdw:18%(11-16%) Plt:7binK/uL(150-300binK/Ul) Kre:0,67 mg/dL(0,50-0,95 mg/dL) AST:19IU/L(<32IU/L) ALT:18IU/L(<33IU/L) Na:141 mmol/L(136-145 mmol/L) K:3,77 mmol/L(3,5-5,1 mmol/L) Metotreksat düzeyi:0,30µmol/L Vit B12:209,4 ng/L(197-771 ng/L) olarak saptandı. Hastaya olası hematolojik malignite ekartasyonu için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu: M/E: 1/4 Myeloid seri aleyhine bozulmuş. Blast %1-2. Plazma hücresi %1-2. Lenfoid seri %22. Hastada metotreksat düzeyi normal olmasına rağmen metotreksat intoksikasyon bulguları ortaya çıkmıştır. Hastanın metotreksat kullanımı durduruldu. Hastaya Vit B12 1000mcg/ml 5 gün İM tedavi olarak başlandı. Kalsiyum folinat 60mg 3 gün İV uygulandı. Hastada ateş yüksekliği olmaması, mukozit bulgularının gerilemesi, takiplerinde Wbc:4,87K/uL Neu #2,83 K/uL Hgb:8,6g/dL Mcv:93 fL Rdw:19,2 % Plt:172bin K/uL Cre:0,67 mg/dL AST:16IU/L ALT:24IU/L Na:142 mmol/LK:4,10 mmol/L olması ve metotreksat intoksikasyon bulgularının düzelmesi üzerine hasta taburcu edildi.

Sonuç: Metotreksat özellikle romatolojik hastalıklarda kullanımı yaygın bir ilaç olup, bu ilacı kullanan hastaların ciddi pansitopeni bulguları ile gelebileceği, morbidite ve mortaliteye yol açabileceği aşikardır. Bu hastamızda düşük doz metotreksat kullanan hastaların kan düzeyi 0. 30µmol/L olmasına rağmen B12 eksikliğinin grade 3 mukozite sebep olmuştur. Metotreksat kullanan hastaların takiplerinde vitamin B12 düzeyini dikkatle izlemek ilaca bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada yararlı olacaktır.

P25- GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE CİLT TUTULUMU OLAN LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİOSİTOZ : OLGU SUNUMU

Lale Aydın Kaynar¹, Zübeyde Nur Özkut¹, Zeynep Arzu Yeğin¹, Asena Dikyar¹, Başak Bostankolu¹, Münci Yağcı¹

¹Gazi Üniversitesi

Amaç: GİRİŞ Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), nedeni bilinmeyen, atipik histiyositlerin lokal veya yaygın olarak deri, kemik, akciğer, karaciğer, lenf nodları, mukokutanöz dokular ve endokrin organlar gibi çeşitli dokularda birikmesi sonucunda hasara neden olan bir hastalık grubudur. Bu hastalıklar genelde erken yaşta görülme eğilimindedir ve erişkin yaşta nadirdirler. Erişkin hastalar için standart bir tedavileri olmamakla birlikte 2-chlorodeoxyadenosine (Cladribine)'nin tedavide etkin olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda gastrointestinal (GI) sistem tutulumu nadir bir durumdur. Genellikle sistemik hastalığı olan erkek hastalarda daha sık tespit edilmiştir ve kötü prognoz ve yüksek morbidite ile ilişkilendirilmiştir. Langerhans hücre histiyositozunda (LHH) kutanöz tutulum vakaların% 50'sinde görülür ve başvuru özelliği olabilir. LCH hastaları sıklıkla egzama veya seboroik dermatite benzeyebilen kutanöz belirtiler gösterirler, kafa derisi en sık tutulum bölgesidir ve birçok hasta çok sistemli hastalığa ilerler. Biz burada nadir görülen gastrointestinal sistem tutulumu olan bir Langerhans hücreli histiositoz olgusunu sunmayı amaçladık .

Bulgu: OLGU 42 yaşında kadın hasta 1 yıldır gaitasında parlak renkte kan ve akıntı şikayeti ile gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş. Hastaya yapılan kolonoskopide , çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolonda yer yer milimetrik ülserler izlenmiş, perianal fissür görülmüş. Ülserlerden alınan biyopsi sonucu langerhans hücreli histiyositoz ile uyumlu bulunması üzerine tarafımıza yönlendirilen hastanın fizik muayenesinde kafa derisinde eritemli ve papüler multipl cilt lezyonları görüldü. Bu lezyonlar hastada 5 yıldır mevcutmuş. Hastanın cilt lezyonlarından da alınan biopsi sonucu Langerhans hücreli histiositoz ile uyumlu bulundu. BRAF mutasyonu negatif saptandı. Evreleme için PET-CT çekildi. Anal kanal posterior kesiminde ciltte fokal artmış 18F-FDG tutulumu (SUVmaks: 9,7) dışında patolojik tutulum izlenmedi. Hastaya kladribin tedavisi başlandı. 1 kür sonrasında cilt lezyonlarında ve kanlı , akıntılı gaita şikayetinde gerileme izlendi. 2. Kür sonrasında kolonoskopi ile Gastrointestinal sistem tutulumu yanıt değerlendirilmesi için kolonoskopi yapılması planlandı.

Sonuç: TARTIŞMA VE SONUÇ LCH, etiyolojisi ve patogenezi bilinmeyen proliferatif histiyositik bir hastalıktır. LCH, her yıl milyonda 2-10 çocukta ve milyonda 1-2 yetişkinde görülür ve aşırı klinik heterojenliği vardır. GIS tutulumu son derece nadirdir ve sıklıkla yüksek riskli multisistemik hastalığı olan erkek çocuklarda bulunur. Bildirilen hastaların çoğunluğu 2 yaşından küçüktür. Belirtiler arasında kusma, karın ağrısı, inatçı ishal, malabsorpsiyon, kanlı dışkı, protein kaybettiren enteropati ve hatta bağırsak perforasyonu görülebilir. Endoskopi ile yüzeysel erozyonlar ve hemorajik ülserasyonlar tipik olarak bulunur. Çocuklarda prognoz kötüdür, net fayda sağlayan spesifik kemoterapötik rejimi yoktur. Yetişkinlerde GIS tutulumu verileri az sayıda vaka nedeniyle sınırlı kalmıştır. Aatur ve ark. Çalışmasında 12 tane GIS tutulumu olan hastayı incelemişlerdir. K/E oranı 3/1 olarak bulunmuştur. Sadece 2 hastada multifokal gastrointestinal lezyonlar izlenmiştir. Erişkin 10 hastanın 8'inde tutulum soliter lezyon olarak izlenmiştir. Bizim hastamızda kadın olup kolonda çıkan kolon, transvers kolon ve inen kolonda multipl ülserlerde tutulum saptandı. Eş zamanlı hastada cilt tutulumu da olduğu görüldü. Hastaya sistemik tedavi (Kladribin) başlandı. Klinik olarak yanıt alındı. Kolonoskopik biopsi ve PET-CT ile yanıt değerlendirme planlandı. Gsatrointestinal ve cilt tutulumu nedeniyle sistemik kemoterapi verdiğimiz olgumuz, az görülen bu klinik tabloyu hatırlatmak amacıyla sunulmaktadır.

P26- RELAPS REFRAKTER KRONİK LENFOSTİK LÖSEMİ TANILI HASTADA İBRUTİNİB İLE UZAMIŞ LENFOSİTOZ

Gülten Korkmaz Akat¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Şehir Hastanesi

Amaç: Mutlak lenfositoz kronik lenfositik löseminin (KLL) bir özelliğidir, ancak Bruton'un tirozin kinaz inhibitörü olan ibrutinib dahil B hücre reseptör yolu inhibitörleri ile tedavi sırasında da görülür. Çalışmalarda ibrutinib ile tedavi edilen KLL hastalarında 1. sıra tedavide kullanıldığında hastaların % 57'sinde relaps /refralter (R/R) hastalarda kullanıldığında hastaların %69'unda görülmektedir. Takipte birinci basamaktaki hastaların % 95'inde ve R/R hastaların % 94'ünde iyileştiği görülmüştür. Medyan lenfositoz süresi ilk sıra tedavi olarak kullanıldığında 12 ve R/R hastalarda 14 hafta olduğu görülmüştür. Bizde R/R ve tedavi sonrası uzamış lenfositozla iyileşen KLL olgumuzu sunuyoruz.

Bulgu: 71 yaşında erkek, şubat 2019 da başvurduğunda ,mayıs 2016 da KLL tanısı aldığı, 2 yıl klorambusil yanıt olmayınca 6 kür rituksimab bendamustin kemoterapisi almış, gelişinde wbc:141360 lenfosit 134600 hgb:11.5 trombosit sayısı 77000, fizik muayenesinde servikal, supraklavikuler, axiller inguinal en büyüğü 4 cm multipl konglomere lenfadenopatisi dalak kot altı 6 cm , karaciğer 2 cm palpabl idi. Beningn prostat hipertrofisi dışında ek hastalığı yoktu. ECOG performans scoru 2, gege terlemesi ve kilo kaybı vardı. FISH paneli incelendiğinde 11q ,17 p delesyonu negatif, 13q pozitif idi. Flow sitometrk incelemede zap 70 %49 pozitif olduğu görüldü. Hastaya ibrutinib 420 mg/gün başlandı. Tedavinin 12. haftasında wbc:330000 e kadar yükseldiği görüldü, ancak hastanın dalak karaciğer boyutu küçüldü, periferik lenfadenopati palpe edilemedi, terleme şikayeti geçti, hasta 4 kilo aldı, ECOG performans skoru 0 olarak değerlendirildi. Ocak 2020 de tedavinin 12. Ayında değerlendirildiğinde fizik muayenede periferik lenfadenopatinin olmadığı, karaciğer, dalak palpe edilemedi, wbc:23560 lenfosit 19200 hgb:13 trombosit:220000 , B semptomu yoktu.

Sonuç: Lenfositoz, KLL hücrelerinin lenfoid dokulardan periferik kana yeniden dağılımından kaynaklanan ibrutinib tedavisinin yaygın ve öngörülebilir bir etkisidir. R/R hastalarda 1.basamak tedavi alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek ve daha uzun süreli lenfositoz beklenebilir, ancak tedaviye devam edildiğinde R/R hastaların bile %94'ünde azaldığı görülmüştür. İbrutinib tedavisi ile uzamış lenfositoz (>12 ay) görülen hastalardaki sağkalım oranları görülmeyenlerden daha düşük değildir. Sonuç olarak ibrutinib tedavisi sırasında uzamış lenfositoz görülmesi, diğer belirtilerinin yokluğunda progresyon belirtisi olarak kabul edilmemeli ve hasta ilacı tolere ettiği sürece tedavi kesilmesini gerektirmemektedir.

P27- BLEOMİSİN İLİŞKİLİ AKCİĞER TOKSİSİTESİNE BAĞLI KOMBİNE KEMOTERAPİYİ TOLERE EDEMİYEN HODGKİN LENFOMALI HASTADA TEK AJAN BRENTUKSİMAB VODETİN KULLANIMI: OLGU SUNUMU

Merve Kestane¹, Osman Akıdan¹, Hatice Bülbül², Özlem Kahveci², Hayriye Özağcı², Nergiz Erkut¹, Özlen Bektaş¹, Mehmet Sönmez¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı- Trabzon, ²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıklar Anabilim Dalı-Trabzon

Amaç: Özellikle Hodgkin lenfoma ve germ hücreli tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanı bleomisin en önemli yan etkisi hayatı tehdit eden interstisyel pulmoner fibroze yol açabilmesidir. Daha az sıklıkta ise pnömoni ve aşırı duyarlılık pnömonitisi yapabilmektedir. Bleomisin kaynaklı akciğer hasarı mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, oksidatif hasar bileşenlerini deaktif eden enzim olan bleomisin hidrolazının göreceli eksikliği, genetik duyarlılığı ve enflamatuvar sitokinlerin oluşması patogeneze rol oynamaktadır. Yapılan yayınlarda ölümcül pulmoner toksisite oranları %4-5, uzun süreli fonksiyonel solunum yetmezliği %15-18 olarak bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda bu oranların daha yüksek ve ölümcül olduğu tanımlanmıştır. Bu vaka takdiminde Hodgkin lenfoma tanılı hastanın tedavi sürecinde bleomisin ilişkili gelişen akciğer toksisitesinin yönetimi sunuldu. Kaşıntı şikayeti ile başvuran 63 yaşında erkek hastaya sol supraklavikular bölgede saptanan 3cm'lik lenf nodunun patolojik değerlendirmesi sonrası nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma tanısı konuldu. Takiben yapılan evreleme sonrası hasta evre III, kötü riskli olarak değerlendirildi. Hastaya ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) tedavisi başlandı. İlk kür tedavi sonrasında öksürük, nefes darlığı ve hipoksi gelişen hastanın çekilen yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) her iki akciğer alt loblarda daha belirgin olarak subplevral fibrotik çekintiler, interlobüler septal kalınlaşmalar ve parankimal distorsiyon alanları, her iki akciğerde yaygın buzlu cam dansiteleri (ilaç akciğeri) saptandı. Hastaya bleomisin akciğer toksisitesi tanısı ile prednizolon 1mg/kg/gün olarak başlandı. Takibinde şikayetleri gerileyen hastanın prednol dozu tedrici olarak azaltıldı. Kontrol YRBT'sinde her iki akciğer alt loblarda daha belirgin olamk üzere subplevral fibrotik çekintiler, interlobüler septal kalınlaşmalar ve parankimal distorsiyon alanları mevcuttu. Mevcut bulgular ile kemoterapiyi tolere edemeyen hastaya tek ajan olarak brentuksimab vometin başlandı. Tedavi ilişkili yan etki izlenmeyen hastanın tedavinin ikinci ayında yapılan görüntülemelerinde lenf nodlarında belirgin küçülme izlendi. Halen tedaviye devam edilen hasta asemptomatik olarak izlenmektedir. Bu vaka takdimi bize kombine kemoterapiyi tolere edemeyen hastalarda tek ajan brentuksimab vometin tedavisinin etkin bir tedavi alternatifi olabileceğini göstermekteydi.

P28- MYELOFİBROSİZ GELİŞEN POLİSİTEMİA VERALİ OLGULARIMIZDA RUKSOLİTİNİB DENEYİMİMİZ

Duygu Nurdan Avcı¹

¹Mersin Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Amaç: Polisitemiya vera (PV), BCR-ABL negatif miyeloproliferatif hastalıklar arasında yer alan eritrositozun ön planda olduğu klonal bir neoplazidir. PV seyri sırasında ikincil miyelofibroz (post PV miyelofibrosiz) görülebilir. Kuvvetli bir JAK1 ve JAK2 inhibitörü olan rüksolotinib; allojenik kök hücre nakili (AKİT) için uygun olamayan hastalarda splenomegali, anemi kontrolünde mevcut en iyi tedaviye göre üstün olduğu bilinmektedir. Post PV miyelofibrosiz gelişen iki olgumuzda deneyimlediğimiz rüksolotinib tedavi yönetimini sizler ile paylaşmak istedik.

Yöntem: 1.OLGU ;64 yaşında kadın 15 yıldır PV tanısı ile takip edilmekte olup hidroksiüre ve interferon tedavileri almış, interferon tedavisini tolere edilemediğinden kesilmiş, hidroksiüre tedavisi esnasında bacak ülseri gelişmesi nedeni ile tedaviye ara verilmişti. Anagrelid tedavisi esnasında derin sitopeni gelişmesi nedeni ile kesilip, yeniden hidroksiüre tedavisine geçildi. Takipleri esnasında önceleri aylık, sonrasında 15 gün aralıklar ile eritrosit transfüzyon ihtiyacı oluşmaya başladı. Labratuvar değerlendirilmesinde; Wbc:24.000 uL hgb:8,3 gr plt 280.000 UI idi. Periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu saptandı. Batın usg değerlendirilmesinde, dalak 20 cm idi. Hastanın hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyen KS mevcuttu. Kemik iliği biyopsisinde grade2/3 fibrosiz saptandı. DIPSS skoru intermediate2 idi. AKİT için uygun aday olmayan ve nakil olmak istemeyen hastaya rüksolotinib 2x20 mg tedavisi başlanıp diğer ilaçları kesildi. 1. haftada semptomlarında düzelmeler başladı. Tedavinin 1. ayında semptomları tama yakın azaldı. dalak boyutunda 3 cm azalma saptandı. 7. ve 11. haftalar arasında anemisi derinleşti. Eritrosit replasmanı uygulandı. 3. ayında hemogram seviyesi 9 gr civarında seyretmeye başladı. Semptomu olmadığı için replasman yapılmadı. 6. ayda dalak 13 cm idi. Tedavisinin 1. yılı tamamlanan hastanın labratuvar sonuçları; wbc:13.000 uL, Hgb:10 gr plt:300.000 uL iken usg değerlendirilmesinde dalak boyutu 11 cm ölçüldü. Hastaya son 6 aydır hiç eritrosit replasmanı yapılmadı. Konstitusyonel semptomu tamamen gerileyen hasta suan da aktif bir hayat yaşıyor.

Bulgu: 2.OLGU:55 yaşında kadın, evre 3 koah ve 5 yıldır PV tanıları ile takip edilmekte idi. Hidroksiüre ile tedavi edilen hastanın giderek artan SMG mevcut olup bu durum hayat kalitesini giderek bozmakta idi. Aylık ES ihtiyacı oluyor, sık sık KOAH alevlenmesi ile hastaneye yatışı gerekiyordu. Labratuvar değerlendirilmesinde; wbc:18.000 UI, hgb 9,3 plt:180.000 idi. Periferik yayma: lökoeritroblastik kan tablosu mevcuttu. Usg de dalak boyutu 21 cm tesbit edildi. Kemik iliği biyopsinde grade 2 fibrosiz saptandı. DIPSS skoru intermediate 2 hesaplandı. PPD 12 mm olan hastaya göğüs hastalıklarına danışılarak INH profilaksisi başlandı. Sık koah atağı öyküsü olan hastaya öncesinde grip ve pnömokok aşılı yapıp, levofloksasin profilaksisi başlandı. . Rüksolotinib tedavisi 2x15 mg dozunda tedavi başlandı. Haftalık takibe alındı. Tedavisinin 1. ayında olan hastanın semptomları anlamlı ölçüde geriledi. Bu süreçte eritrosit replasman ihtiyacı ve koah alevlenmesi olmadı. Batın usg de dalak boyutu 4 cm azaldı. Trombosit sayısı 230.000 olması nedeni ile rüksolotinib dozu 2x20 mg çıkarıldı.

Sonuç: Miyelofibrosizde (MF) AKİT kür potansiyeli olan tek tedavidir. Nakil için uygun olmayan hastalarda tedavideki ana hedef semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme olup dalak boyutunda azalma MF tedavi başarısının önemli bir belirleyicisidir. Comfort 1 ve Comfort 2 çalışmalarında bilinen en iyi tedaviye göre rüksolotinibin etkinliğini göstermiştir. Günlük pratiğimizde deneyimlediğimiz bu iki olgumuzda da elde ettiğimiz olumlu ve benzer yanıtları sizler ile de paylaşmak istedik.

P29- ALK(-) ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRE LENFOMA VE HODGKİN LENFOMA BENZERLİĞİ: OLGU SUNUMU

Zehra Tuba Karaman¹, Ayşenur Arslan², Fatma Keklik Karadağ², Mine Hekimgil³, Güray Saydam²

¹E.Ü.T.F İç Hastalıkları A.B.D, ²E.Ü.T.F İç Hastalıkları A.B.D Hematoloji Bilim Dalı, ³E.Ü.T.F Patoloji Bilim Dalı

Amaç: Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL), CD30 taşıyan T hücrelerinden kaynaklanan lenfomalardır. Hodgkin lenfomaya morfolojik olarak benzerliğinden dolayı bu iki hastalık arasında tanısal zorluklar olabilmektedir. Hem biyolojik farklılıkları hem tedavi farklılıkları dolayısıyla bu iki antitenin birbirinden ayrılması büyük bir önem teşkil etmektedir. Kliniğimize Hodgkin lenfoma tanısı ve tedavi planı ile yönlendirilen hasta yeniden değerlendirildi. Parafin bloklara uygulanan immunohistokimyasal boyamalar sonucu hasta ALK negatif ALBL tanısı aldı ve tedavisi yeniden düzenlendi.

Yöntem: 57 yaşında erkek hasta halsizlik, kilo kaybı ve kasıkta şişkinlik ile başvurmuş. Geçmiş öyküsünde diabetes mellitus ve psöriasis bulunan ve fizik muayenesinde sol inguinal bölgede yaklaşık 7x4 cm boyutlarında ele gelen ağrısız, fikse, düzensiz sınırlı lenf nodülü mevcut olan hastaya eksizyonel biyopsi uygulanmış ve geleneksel histopatolojik yöntemlerle hasta klasik Hodgkin lenfoma tanısı almış. Hemogram ve temel böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan LDH: 236 U/L, sedim 29mm/saat saptanan ve kliniğimize tedavi amaçlı yönlendirilen hastanın parafin blokları yeniden değerlendirildi. İmmunhistokimyasal olarak ALK (-), CD15(-), C30(+), CD4 (+), EMA (+), perforin (+), granzim B(+), Cd20(-) saptandı ve hasta ALK negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısı aldı. Hastaya CHOEP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, etoposid ve prednizolon) başlandı. 6 kür sonunda tama yakın kısmi yanıtı olan hastaya otolog kök hücre nakli yapılması planlandı.

Bulgu: ALBL, periferik T hücreli lenfomaların göreceli olarak daha sık gözlenen tipi olup sıklıkla periferik lenf nodu eksizyonel biyopsisi ile tanı alırlar. Hastalar sıklıkla agresif lenfomaların tipik B semptomları ile başvururlar. Her üç hastadan ikisi tanı anında evre 3 veya 4 hastalığa sahip olup karaciğer, dalak, cilt, kemik gibi ektranodal organ tutulumu sık görülür. ALK durumuna göre pozitif ve negatif olarak ayrılan ALBL'de ALK durumunun negatif olması daha kötü prognozu öngörmektedir. ALK negatif grupta IPI skorunun tanıda daha yüksek olduğu ve ilk sıra tedaviye yanıtın daha düşük olduğu gösterilmiştir. Patolojik olarak tipik morfolojik özellik bazen çoklu çekirdekli, Reed-Sternberg hücrelerine benzeyen çok büyük lenfositlerin gözlenmesidir. Reed Sternberg hücrelerinden farklı olarak ABHL hücreleri CD15 negatiftirler. Bu özellik, Hodgkin hastalığı ile ayırımında önemli rol oynar. Tanısı tipik olarak Hodgkin lenfomaya benzeyen morfoloji varlığında CD15 negatifliğinin ve EMA pozitifliğinin saptanmasının ardından ALK negatifliğinin gösterilmesi ile konur.

P30- ESANSİYEL TROMBOSİTOZ OLGUSUNDA SPLENOMEGALİNİN BEKLENMEYEN NEDENİ, MARJİNAL ZON LENFOMA

Aybüke Olgun¹,Gülen Gül²,Cengiz Ceylan¹

¹S.B.Ü İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, ²S.B.Ü İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

Amaç: Esansiyel trombositemi indolen seyirli bir kronik myeloproliferatif neoplazi olup vasküler olaylar, tromboz veya hemoraji ile komplike olabilmektedir. Hastalık ayrıca sekonder myelofibrozis veya düşük oranda akut lösemiye de transforme olabilmektedir. Bu posterde esansiyel trombositoz tanılı hastada izlemde marjinal zon lenfoma gelişimi sunulacaktır.

Bulgu: Olgu: 77 yaşında bilinen yandaş hastalığı olmayan erkek hastanın 6 yıl önce başvurusunda izole trombositoz (Plt:510000/µL) saptandı. Lökosit ve Hemoglobin değerleri normal olan hastanın o dönem bakılabilen JAK2 V617F mutasyonu ve Bcr-Abl PCR testleri negatifti. Kemik iliği örneklemesini o dönem kabul etmeyen ve takibe gelmeyen hasta 1 yıl önce sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı nedeniyle yapılan tetkiklerinde splenomegali saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Ateş yüksekliği, gece terlemesi tarilemeyen hastanın fizik muayenesinde dalak kot kavsinde midklavikuler hatta 10 cm olarak palpe edildi. Periferik patolojik lenfadenopati saptanmadı. Tam kan sayımında lökosit normal (7100/µL) – alt dağılım normal, trombosit artmış (Plt:426000/µL) olarak görüldü. Normositer anemi (Hb:9,7gr/dL), LDH yüksekliği (383U/L) saptandı. Esansiyel trombositoz açısından daha önce çalışılmayan kalretikülin mutasyonu pozitif saptandı. Mevcut anemi, LDH yüksekliği ve splenomegali olan hastada sekonder myelofibrozis gelişimi açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapıldı. Aspirat materyali dilue, periferik kan niteliğinde gelen hastanın değerlendirilebilen az sayıda hücrede ile tanısız bulgu yoktu. Kemik iliği biyopsisinde yer yer nodüler yer yer ise diffüz paternde lenfoid infiltrat izlendi, immunhistokimyasal olarak marjinal zon lenfoma ile uyumluydu. Derece 3 retikülin artışı izlendi. Sistemik görüntülemeye patolojik lenfadenopati saptanmayan hasta esansiyel trombositozla ikincil myelofibrozis ve splenik marjinal zon lenfoma olarak değerlendirildi. Hastaya yaş ve performans nedeniyle 4 kür rituksimab-siklofosfamid-vinkristin-prednizolon verildi. 4 kür sonunda dalak boyutunda belirgin küçülme (22,5cm $\diamond$ 17 cm) ve anemide düzelme (Hb:9,7gr/dL $\diamond$ 11,5gr/dL) görüldü. Hastanın tedavisinin 6 küre tamamlanması planlandı.

Sonuç: Esansiyel trombositoz ve polisitemia vera gibi kronik myeloproliferatif hastalıklarda anemi, splenomegali gelişimi, LDH yüksekliğinde öncelikle sekonder myelofibrozis gelişimi akla gelmektedir. Bununla birlikte bu hastalarda nadir olarak eşzamanlı lenfoproliferatif hastalıklar, enfeksiyonlar veya granülomatöz hastalıklar da gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

P31- NADİR GÖRÜLEN BİR NEKROTİZAN LENFADENOPATİ OLGUSU; KİKUCHI-FUJIMOTO HASTALIĞI

Burcu Almacan İnce¹, Fatih İnce², Semra Taş¹, Ünzüle Korkmaz¹, İsmet Aydoğdu¹

¹Celal Bayar Üniversitesi, ²Turgutlu Devlet Hastanesi

Amaç: Kikuchi-Fujimoto hastalığı genellikle 30 yaş altında genç kadınlarda görülen nadir bir nekrotizanlenfadenit formudur. Baş boyun bölgesinde ortaya çıkan yaygın lenfadenopati ile seyreder. Alınan lenf nodu biyopsilerinde nötrofilik infiltrasyonun olmadığı nekroz alanları görülür. Nekrotik alanlar, lenfosit aracılı apoptotik mekanizmalar sonucunda oluşur. Bizde B semptomlarıyla başvuran lenf nodu biyopsisinde Kikuchi-Fujimoto hastalığı (histiosit nekrotizanlenfadenit) tanısı alan nadir bir 19 yaşında kadın olgumuzu sunuyoruz.

Bulgu: 19 yaşında kadın hasta 3 haftadır süren halsizlik, yüksek ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi şikayetleriyle tarafımıza başvurdu. Bilinen ek hastalığı ve sürekli kullandığı ilacı yoktu. Dış merkezde 14 gün antibiyoterapi kullanımı mevcuttu. Fizik muayenesinde sol ve sağ servikal zincirde hiperemi, ısı artışı, palpasyonda hassasiyet veren diffüz şişlik ve içinde en büyüğü 1 cm.lik multiple lapları mevcuttu. Çekilen boyun mr ve ultrasonografisinde servikal zincirde sağda 2. ve 3. bölgede en büyüğü yaklaşık 1-1.5 cm çapında solda tüm servikal zincirde posteriorda daha belirgin (5. bölge) ve sol supraklaviküler 2.5,3 cm çapında santrali nekrotik lenf bezleri izlendi. Laboratuvarında anemi, lökopeni, kcft ve ldh yüksekliği mevcuttu. Ateş yüksekliği devam eden, crp:69 sedimantasyon: 50 saptanan hastaya ampicilinsulbaktam, gentamisin başlandı. Hepatit serolojileri, cmv, ebv istendi. Kan kültürleri alındı. Tularemi için serum materyali halk sağlığına gönderildi ve negatif sonuçlandı. Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, hipokromi, gözyaşı hücresi, sferosit mevcuttu. Atipik hücre görülmedi. Kbb tarafından supraklaviküler lap eksizyonu yapıldı, materyal patoloji ve mikrobiyolojiye gönderildi. Patolojisi yağ ve bağ dokuyu infiltre eden yoğun lenfohistiositik hücre popülasyonunun olduğu ve yaygın iskemik nekrozu ile birlikte apoptotik cisimciklerin izlendiği Kikuchi hastalığı ile uyumlu bulundu.

Sonuç: Kikuchi-Fujimoto hastalığı lenfadenopatinin çok seyrek nedenlerinden biridir. Lenfadenopati ile başvuran, B semptomları olan, lenf nodu eksizyonel biyopsisi nekrotizanlenfadenit ile uyumlu gelen genç hastanın ayırıcı tanısında Kikuchi-Fujimoto hastalığı akla gelmelidir.

P32- KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE İMATİNİB MESİLAT TEDAVİSİ

Demet Çekdemir¹, Mehmet Gündüz²

¹SBÜ TC Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Merkezi, İzmir, ²TC Sağlık Bakanlığı, Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara

Amaç: Merkezimizde takip edilen ve imatinib tedavisi alan kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında tedavinin etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmek.

Yöntem: Çalışmaya klinik ve laboratuvar verileri tam olan 85 kronik evre KML hastası dahil edildi. Bu hastalar, interferon tedavisi sonrası hematolojik veya sitogenetik yanıt gözlenmeyen veya interferon tedavisine karşı intolerans gelişmiş veya birinci basamak tedavi olarak imatinib tedavisi almıştır.

Bulgu: Kırk sekiz (% 56,47) hasta erkek, 37 (% 43,53) hasta kadındı. Tanı sırasındaki hastaların yaşlarının ortancası yaş 52 idi (19-79). Ortalama takip süresi 45 (12-158) aydı. İzlemde kronik faz hastalarının 6'sı blastik ve hızlandırılmış faza ilerlemiştir. İmatinib tedavisinin üçüncü ayında, 77 (% 90,59) hasta tam hematolojik yanıt aldı ve 85 (% 100) hasta 18 ayda tam hematolojik yanıt aldı. Çalışmamızda, uygun metafazlı (≥ 20) 78 hastanın sitogenetik verileri, tanı konulduktan sonraki ilk 18 ay içinde değerlendirildi. 18 ayın sonunda 78 hastanın 68'inde (% 87.18) tam sitogenetik yanıt vardı.

Sonuç: İmatinib, KML hastaları tarafından iyi tolere edilir ve ideal tedavi yöntemidir.

P33- VAJİNAL KANAMA İLE PRESENTE OLAN UTERUSUN DİFFÜZ BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMASI : OLGU SUNUMU

Rıza Şimşek¹, Zeynep Tuğba², Serhat², Leylagül Kaynar², Muzaffer Keklik², Mustafa Çetin², Ali Ünal²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri, ²b Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

Amaç: Giriş: Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Non-hodgkinlenfoma vakalarının yaklaşık yüzde 25'ini oluşturan en yaygın histolojik alt tipidir. Diffüz büyük b hücreli lenfoma hastaları tipik olarak hızla genişleyen bir semptomatik kitle, çoğunlukla boyun veya karın bölgesinde nodal genişleme ile başvururlar. Sistemik "B" semptomları hastaların yaklaşık yüzde 30'unda görülür. Kemik iliği tutulumu ve ektranodalekstramedüller hastalık, sırasıyla vakaların yüzde 30 ve 40'ında görülür. Vajinal kanama nedeniyle kadın doğum ve hastalıkları polikliniğine başvuran ve opere edilen uterustadiffüz büyük b hücreli lenfoma saptanan olguyu bildirmektediriz

Bulgu: Olgu Sunumu: 73 yaşında kadın hastaya postmenopozal vajinal kanama nedeniyle kadın hastalıkları ve doğum polikliniği tarafından endometriumca? ön tanısıyla total abdominalhisterektomi+bilateralsalpingooferektomi yapıldı. Patoloji sonucu diffüz büyük b hücreli lenfoma olarak raporlandı. PET görüntülmesindeendometrial kaviteyi dolduran 30*31 mm boyutunda çok yoğun hipermetabolizma (primer malign süreç) mevcuttu. Evre 2 DBBHL tanısı alan hastaya R-CHOP (rituksimabsiklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) kemoterapisi planlandı.

Sonuç: Tartışma: Uterus veya serviksin primer malign lenfomaları nadirdir. Çoğu durumda uterus lenfomaları hastalığın sekonder tutulumu ile ilgilidir. Primer malign lenfomaların % 1'i kadın genital bölgelerinde görülür. Primer rahim lenfomalarının en sık görülen semptomları anormal vajinal kanama, karın ağrısı ve kitle etkisidir. PAP smearları genellikle normaldir, çünkü serviks veya uterusun primer lenfoması epitelde değil stromada ortaya çıkar. Semptomların ortaya çıkması, uterus lenfoması için karakteristik değildir. Birçok hastalıkta ortaya çıkarlar; bu nedenle, doğru tanı koymak daha uzun sürebilir. Radyolojik muayene durumunda servikal ve uterus lenfomalarında BT taramasından önce MR önerilir. Hastalığın prognozu, hastalığın evresine, lokasyonuna ve alt tip lenfomaya bağlıdır. Primer uterus lenfomalarının insidansının düşük olması nedeniyle, optimal tedavi yöntemini tanımlayan geniş hasta serileri mevcut değildir. Az bulunan literatürde histerektomi ve bilateralsalpingo-ooferektomi, kemoterapi, radyoterapi veya bunların kombinasyonu önerilir. R-CHOP (rituksimabsiklofosamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) kemoterapisinin diffüz büyük B hücreli lenfoma ile 60 yaşın üzerindeki hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Primer uterus lenfomalarının tedavisinde randomize kontrollü çalışma yapılmamıştır. Tedavi standartları da yoktur. Bu nedenle, kadın genital yolunun primer lenfomaları olan hastaların tedavisinin kişiselleştirilmesi önerilir. Sonuç: Primer uterus lenfoma, kadın genital sisteminin nadir görülen bir malignitesidir. Hastalar genellikle spesifik olmayan semptomlara sahip olduğundan, doğru tanıyı koymak genellikle daha uzun sürer. İnsidansının düşük olması nedeniyle tedavi için kanıta dayalı herhangi bir tavsiye mevcut değildir; bu nedenle primer uterus lenfoma hastalarının tedavisinin kişiselleştirilmesi gerekir. Hastamızda olduğu gibi vajinal kanama ile gelen hastalarda primer uterus lenfoması akılda bulundurulmalıdır

P34- RETİNA DEKOLMANI İLE PRESENTE OLAN İNTRAVASKÜLERLENFOMA: OLGU SUNUMU

Fatma Yılmaz¹, Murat Albayrak¹, Pınar Cömert¹, Senem Maral¹, Hacer Berna Afacan Öztürk¹, Merih Reis Aras¹, Mesut Tıglioğlu¹, Buğra Sağlam¹, Ümit Yavuz Malkan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Yöntem: İntravaskülerlenfoma; agresif seyirli extranodal non-hodgkin lenfomaların (NHL) nadir görülen bir alt tipidir ve ilk olarak 1959 yılında tanımlanmıştır. Küçük damarların (özellikle kapiller ve post-kapiller venüller) lümenlerinde lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Lenf bezlerinde tutulum göstermeyen ve kitle lezyonu oluşturmayan bu nadir lenfoma türünde; santral sinir sistemi (SSS) tutulumu sık görülür. İntravaskülerlenfomada damar tutulumuna bağlı gelişen dolaşım bozukluğu ile ilişkili olarak non-spesifik klinik tablo görülebilir. SSS ve cilt lezyonları ile ilişkili batı tipi ve kemik iliği, dalak, karaciğer tutulumu ile ilişkili asya tipi olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. 1 milyonda bir insidansa sahip, cinsiyet predominansı göstermeyen bu hastalığın ortalama görülme yaşı 70 dir. Biz bu vakayı; görme bozukluğu şikayetleri ile başvuran çeşitli ön tanımlarla takip edilen sonrasında intravaskülerlenfoma tanısı konulan hastamızı literatüre katkısı olacağı kanaatiyle sunuyoruz.

Bulgu: Ani gelişen bilateral görme kaybı ve baş ağrısı (sağ tempora oksipital bölgede) şikayeti ile acil servise başvuran 42 yaşındaki kadın hastanın yapılan tetkikleri sonucunda bilateraleksudatif retina dekolmanı saptandı. Alınan ayrıntılı anamnezinde ek olarak ateş, gece terlemesi, kilo kaybı (2 ayda 11 kg) şikayeti mevcuttu. Yapılan fizik muayenesinde periferik lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmadı. Hastaya etiyolojiye yönelik yapılan görüntüleme, serebrospinal sıvı ve kan örneklerinde yapılan mikrobiyolojik ve biyokimyasal testlerinde pozitif bulgu saptanmadı. 24 saatlik idrarda proteinüri (845 mg), üriner USG’de böbrek boyutlarında hafif artış, romatolojik panelinde ise anti-kardiyolipin, anti-fosfolipid, lupus antikoagülanı ve anti nükleer antikor (ANA) pozitif olarak saptandı. Sonrasında sistemik lupus eritematozis (SLE) ön tanısı ile renal biyopsi yapılması planlandı. Hastadan yapılan renal biyopsi patoloji sonucu; MUM1, CD20, BCL-2, CD10, CD5, BCL-6 ile pozitif boyanma gösteren intravasküler büyük B hücreli lenfoma olarak raporlandı. Ki 67 indeksi % 80 , IPI skoru: 3 olarak belirtildi. Hasta Ki 67 indeksinin % 80 olması ve ektranodal olarak böbreğin diffüz tutulması nedeniyle yüksek riskli kabul edildi. Kemik iliği tutulumu olmayan hasta, yapılan PET tetkiki sonucunda evre 4E kabul edilerek Rituximab, Etoposid, Vinkristin, Siklofosfomid, Adriamisin (Da R-EPOCH) protokolü başlandı. Ayrıca SSS profilaksisi için intratekal olarak rituksimab+sitarabin+metotreksat yapıldı. En son 2. kür kemoterapisini alan ve görme ile ilgili şikayetleri tamamen kaybolan hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: İntravaskülerlenfoma herhangi bir sistem veya organ tutulumuna bağlı nonspesifik bir bulgu ile prezente olabilir. Literatürde genellikle alt ekstremitelerde yerleşimli nodül, plak, makül, telenjiyektazi, eritemanodosum gibi cilt lezyonları ile başvurup cilt biyopsisi ile tanı konan vakalar mevcuttur. Bizim vakamızda ise SLE ön tanısı ile yapılan böbrek biyopsisi sonrası tanı konmuştur. Bizim hastamızda kemoterapiye dramatik yanıt vererek görme kaybı şikayeti geriledi. Özellikle B semptomları varlığında lenfomaya yönelik lenfadenopati, organomegali, kitle lezyonu saptanmayan hastalarda akılda tutulmalıdır. Görüntüleme ve histopatolojik yöntemlerin gelişmesi ile tanı konulan vakalardaki niceliksel artış sebebiyle önümüzdeki yıllarda farklı prezantasyonlarla daha sık olarak karşılaşacağımız bir tanı olarak önemini korumaktadır.

P35- AZD3463'ÜN BCSC VE BSC'DE APOPTOZ VE HÜCRE DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Aycan Aşık^{1*}, Neslihan Pınar Özateş Ay¹, Bakiye Göker Bağca¹, Çağla Kayabaşı¹, Besra Özmen Yelken¹, Röya Gasimli¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Cıgır Biray Avcı¹, Cumhuriyet Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Glioblastoma multiform (GBM), sınırlı etkili tedavi seçeneklerine sahip en yaygın malign ve agresif beyin tümörüdür. Diğer tümör hücrelerini üreten öncü hücreler olan beyin kanseri kök hücreleri (BCSC), GBM nüksünde önemli faktörlerden biridir. ALK, merkezi sinir sisteminin gelişiminde önemli rol oynayan sinyal yollarında biridir. AZD3463, crizotinibe karşı kazanılmış direncin üstesinden gelmek için tasarlanmış güçlü bir ALK/IGF1R inhibitörüdür. Bu çalışmada AZD3463'ün beyin kanseri ve beyin kök (BSC) hücre hatları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

AZD3463'ün BCSC hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri xCELLigence gerçek zamanlı hücre analiz sistemi ile belirlenmiştir. İleriki deneylerde, BCSC'de sadece kendisi için belirlenen AZD3463 IC₅₀ dozu kullanılırken, sağlıklı hücre hattı olması nedeniyle BSC'de hem kendisi hem de BCSC için belirlenen AZD3463 IC₅₀ dozu kullanmıştır. AZD3463'ün apoptoz ve hücre döngüsü üzerindeki etkileri sırasıyla "AnnexinV-FITC Apoptosis Detection Kit" ve "BD Cycletest Plus DNA Reagent Kit" ile belirlenmiştir.

BCSC ve BSC'de AZ503463'ün IC₅₀ dozu 48 saat için sırasıyla 1,74 µM ve 2,32 µM olarak bulunmuştur. BCSC'de AZD3463'ün IC₅₀ dozu, kontrole kıyasla apoptozu ~1,5 kat indüklemiştir. BSC'de, BCSC için belirlenen AZ503463 IC₅₀ dozu, kontrole kıyasla apoptoz ~1,2 kat azaltırken, kendisi için belirlenen doz, apoptozu ~1,6 kat indüklemiştir. BCSC'de AZD3463 IC₅₀ dozu, düşük etkinlikle G2/M fazında hücre döngüsünü durdururken, AZD3463 dozlarının her ikisi de BSC'de daha etkili bir şekilde G1 fazında hücre döngüsünü durdurmuştur.

Sonuç olarak, AZD3463'ün GBM tedavisi için mevcut ve sonraki yaklaşımlarda yardımcı ajan olarak kullanılabileceğini önermekteyiz.

P36- RUXOLİTİNİB VE GENİSTEİNİN SH-SY5Y HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ *İN VİTRO* ETKİNLİĞİ

Bakiye Göker Bağca^{1*}, Neslihan Pınar Özateş Ay¹, Özgün Özalp², Cumhuri Gündüz¹, Çığır Biray Avcı¹

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, Türkiye

Nöral krest hücrelerinin mutasyonlarından köken alan nöroblastom, malign pediatrik tümörlerden biridir. Genistein, nöroblastom hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilen bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Ruxolitinib, potansiyel JAK2 engelleyici etkisi sayesinde myelofibrozis tedavisinde kullanılan bir ajandır.

Çalışmamızda, genistein ve ruxolitinib kombinasyonunun insan nöroblastom SH-SY5Y hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkilerini kontrol grubuna oranla belirlemeyi amaçladık. Genistein ve ruxolitinibin SH-SY5Y hücreleri üzerindeki kombinasyonel sitotoksik etkisi, WST-1 analizi ile zaman ve doza bağlı olarak belirlendi. Kombinasyon indeksi, verileri analiz etmek için kullanıldı.

İzobologram analizini değerlendirmek için, genistein ve ruxolitinib konsantrasyonları sırasıyla 2.06µM-10.32µM, 7.12µM-35.62µM aralığında belirlendi. 10.32: 35.62 genistein: ruxolitinib oranındaki CI değerleri, kombinasyonel aditif etki göstermiştir. Kombinasyonunun CI değerleri 0.79, 0.80 and 0.81 olarak hesaplanmıştır (ED₅₀ değeri: 3.55µM genistein, 12.24µM ruxolitinib; ED₇₅ değeri: 7.05µM genistein, 24.33µM ruxolitinib; ED₉₀ değeri: 14.01µM genistein, 48.36µM ruxolitinib). Genistein, ruxolitinib ve bu ajanların kombinasyonu, apoptozu 72. saatte sırasıyla kontrol hücrelerine oranla 45.2 kat, 30.9 kat, 54.1 kat indüklemektedir.

Bulgular, bu ajanların kombinasyonunun SH-SY5Y hücreleri üzerindeki aditif antiproliferatif ve apoptotik etkilerini belirtmektedir. Güncel verilerin kliniğe yansımaları için *in vivo* çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

P37- BEYİN KANSER KÖK HÜCRELERİNDE VE SAĞLIKLI BEYİN KÖK HÜCRELERİNDE HÜCRE DIŞI LNCRNA EKSPRESYON PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Neslihan Pınar Özateş Ay, Aycan Aşık, Bakiye Göker Bağca, Çığır Biray Avcı, Cumhur Gündüz

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet:Beyin tümörleri, beyin ve omurilikteki primer ve metastatik neoplazmların heterojen bir grubudur ve sağ kalım oranları düşüktür. Yıllık olarak bildirilen beyin ve sinir sistemi kanserinin küresel insidansı 321000 ve ölüm oranı 229000'dir. Ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi gibi en etkili tedavilerin kombinasyonunda bile, ileri-dereceli gliomalarda ortalama sağkalım hala düşük oranlarda (14,6 ay) seyretmektedir. Yeni nesil sekanslama metodlarındaki son gelişmeler gliomda spesifik moleküler işaretçilerin tanımlanarak, hastalığın moleküler patogenezinin anlaşılmasını ve potansiyel diyagnostik, prognostik ve prediktif biyobelirteçlerin tanımlanmasını sağlamıştır.

Genomda büyük bir yer kaplayan protein kodlamayan bölgelerden ifade edilen 200 nükleotitten uzun RNA'ların (lncRNA), farklılaşmış dokularda veya spesifik kanser tiplerinde benzersiz şekilde eksprese edildiği bilinse de bu transkriptlerin büyük çoğunluğunun işlevi tanımlanmamıştır. İnsan lncRNA'ları geniş çeşitliliğe sahiptir ve epigenetik, nükleer taşıma, alternatif kırılma ve RNA yıkımı gibi bir dizi biyolojik sürece katılırlar. Bu nedenle, anormal lncRNA ifadesi çeşitli insan hastalıklarına ve bozukluklarına neden olabilir.

Bu çalışmada insan sağlıklı beyin kök hücresi ve beyin kanser kök hücrelerinden elde edilen hücre dışı lncRNA'ların ekspresyon profilleri arasındaki farkın in vitro olarak araştırılması planlanmıştır. Beyin kanseri kök hücresi ve sağlıklı beyin kök hücrelerinde hücre dışına salgılanan lncRNA'ların türlerini ve miktarlarını belirlemek ve karşılaştırmalı olarak analizini yapabilmek için hücre kültürü yöntemlerinden ve qRT-PCR yönteminden yararlanılmıştır.

Çalışmanın sonucunda beyin kanseri patogenezi ile ilişkilendirilebilecek veya belirteç olarak kullanılabilme potansiyeli olan 17 tane lncRNA'nın ekspresyon seviyelerinde anlamlı değişiklik olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: : Beyin kanseri, Kök hücre, Hücre dışı lncRNA, qRT-PCR

P38- PROSIYANIDIN B2' NİN MEME KANSERİ KÖK HÜCRELERİNDEKİ MIRNA PROFİLİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN BELİRLENMESİ VE HÜCRE DÖNGÜSÜ ÜZERİNDEKİ DEĞİŞİMLERİN SAPTANMASI

**Hasan Onur Çağlar¹, Sunde Yılmaz Süslüer², Burcu Bölük², Mehmet Eraslan², Cumhuriyet
Gündüz², Şebnem Kavaklı³, Biray Ertürk⁴, Ferda Özkınay⁴, and Ayfer Haydaroğlu^{5, 6}**

¹Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, 35100, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bornova, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

⁵Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir, Türkiye

⁶Ege Üniversitesi, Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bornova, İzmir, Türkiye

Amaç: En sık gözlenen kanser türlerinden meme kanseri, günümüzde kanser türleri içindeki önemini halen korumaktadır. Meme kanseri tümör dokusu farklı hücre gruplarından oluşan heterojen bir yapıdır. Bu yapı içerisinde oldukça küçük bir oranda bulunan ve kök hücre belirteçlerini ifade eden hücre popülasyonu bulunmaktadır. Meme kanserinde yapılan moleküler sınıflandırma hasta tedavisi ve prognoz belirlenmesinde oldukça büyük bir önem taşımaktadır. Meme kanserinin moleküler alt sınıflandırılması östrojen (ER), progesteron (PR) ve HER2/neu reseptörlerinin tümörde ifade edilip edilmemesine göre yapılmaktadır. Yapılan çeşitli araştırmalarda, tümör dokuları içinde kanser kök hücrelerinin varlığı saptanmıştır. Bu durum kanser tedavi araştırmalarında kanser kök hücrelerinin hedeflenmesi yaklaşımını getirmektedir. Normal meme hücresi ile meme kanseri hücreleri arasında miRNA profili bakımından farklılıklar beklenmektedir. Kanser kök hücrelerinin tedaviye olan direnci göz önüne alındığında meme kanser hücreleri ile meme kanser kök hücreleri arasındaki miRNA profillerinin değişim düzeylerinin tedaviye yardımcı olası etkisi vardır. Çoğunlukla bitkilerden köken alan çeşitli bileşiklerin kanser tedavisinde kullanılabildiği bilinmektedir. Bu çalışmada Polifenolik bioflavonoidler sınıfından olan Proantosiyanidinler'in kanser hücreleri üzerindeki etkisine bakılmıştır. Proantosiyanidinler yaygın olarak meyve, sebze, fındık, üzüm çekirdeği gibi bitkisel kökenli kaynaklardan elde edilirler. Polyfenolik fraksiyon ile elde edilen üzüm çekirdeği ekstratlarının tümör oluşumunu engellediği "7,12-dimethylbenz[a]anthracene" (DMBA) uygulamasına bağlı olarak geliştirilen deri karsinogenez fare modelinde gösterilmiştir. Prosiyanidin bileşikler bakımından zengin olan üzüm çekirdeği ekstraktı, DMBA uygulanmış farelerde tümör progresyonu ve büyümesi "12-otetradecanoylphorbol-13-acetate" uygulamasına rağmen gerilemiştir. Proantosiyanidinlerin uygulandığı deri kanseri modelinde apoptoz ile ilişkili caspase-3 ve caspase-9 proteinlerinin miktarında artış olduğu gibi hücresel sitokrom-c salınımı da artmaktadır. Meme kanserinde ise prosiyanidin B2 dimeri aromataz aktivitesine bağlı olarak kanser hücre çoğalmasını azaltmaktadır. Bununla birlikte Proantosiyanidinler 4T1 meme kanseri hücrelerinin metastatik özellik geliştirmelerini engellemektedir. Proantosiyanidinleri içeren ekstratların veya prosiyanidin B2'nin çeşitli kanser hücrelerin uygulanması hücre bölünmesini azaltmaktadır. Hücre bölünmesinin azalmasıdaki temel neden ise apoptoz mekanizmasının bu proantosiyanidinler tarafından aktive edilmesidir. Meme kanserinde proantosiyanidinler metastazı durdurabileceği gibi aromataz aktivitesine bağlı olarak diğer kemoterapi ilaçları ile sinerjistik etki gösterebilmektedir. Prosiyanidin B2'nin MCF-7 meme kanseri hücre hattında sitotoksik etki gösterdiği ve hücre morfolojisini değiştirdiği

bilinmektedir. Proantosiyanidinlerin kanser hücrelerinde poliferasyon, apoptoz ve hücre döngüsü üzerindeki etkileri miRNA ifade profilinde değişime bağlı olarak meydana gelebilir. Bu bağlamda MCF-7 meme kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi bilinen prosiyanidin B2'nin meme kanseri kök hücre hattındaki etkisi araştırılmıştır.

Yöntem: Prosiyanidin B2'nin meme kanseri kök hücreleri ve MCF-7 meme kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisi WST-1 testi ile saptanmıştır. Apoptotik hücrelerin belirlenmesi için prosiyanidin B2 uygulanan ve uygulanmayan hücreler Annexin-V ile işaretlenerek flow sitometri ve floresan mikroskop ile incelenmiştir. Hücre döngüsü analizi flow sitometri ile tanımlanmıştır.

Bulgular: Prosiyanidin B2'nin hem meme kanseri kanser kök hücreleri hem de MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde bir sitotoksik etkisi saptanamamıştır. Sitotoksite deneyinde kullanılan en yüksek doz (100 µM, 72 saat) apoptoz ve hücre döngüsü deneyleri için kullanılmıştır. Prosiyanidin B2'nin her iki hücre grubunda da apoptoz ve hücre döngüsü üzerine bir anlamlı bir etkisi saptanamamıştır. Bu nedenle miRNA analizi gerçekleştirilmemiştir.

Sonuç: Sonuçlar ışığında Prosiyanidin B2'nin meme kanseri için kemo-önleyici ajan olmadığı ileri sürülmüştür.

ONKOLOJİ SÖZEL BİLDİRİLERİ

S1- BİR UBİKUITİN E3 LİGAZ OLAN SIAH1'İN YÜKSEK İFADESİ, MEME KANSERİNDE ÖSTROJEN RESEPTÖR POZİTİFLİĞİ İLE İLİŞKİLİDİR

Leila Sabour Takanlou¹, Gülşah Çeçener¹, Maryam Sabour Takanlou¹, Havva Tezcan¹, Hülya Öztürk Nazlioğlu², Erdem Çubukçu³, Ünal Egeli¹, Berrin Tunca¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, ²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Bursa, ³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD, Bursa

Amaç: Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olmakla birlikte, farklı histolojik alt tipleri olan, moleküler ve genetik faktörler tarafından düzenlenen heterojen bir hastalıktır. Meme tümörlerinin %75'inin ER ve/veya PR pozitif olduğu bilinmektedir. Günümüzde ER-pozitif meme kanseri hastalarının tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç, seçici bir östrojen reseptörü modülatörü olan tamoksifendir. Tamoksifen direnci, ER-pozitif meme kanseri için önemli bir klinik sorundur ve direnç gelişimine neden olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. E3 Ubiquitin Protein Ligaz (SIAH)'ların; DNA hasarına, hipoksik yanıtı, östrojen sinyalizasyonuna, iltihaplanmaya ve RAS sinyalizasyonuna yanıt veren çeşitli yollarda rol oynadığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada, SIAH2'nin meme kanseri gelişiminde ve tümörögenizde etkili olduğu gösterilse de, SIAH1'in meme kanserindeki rolü hala belirsizdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar; SIAH1 ve SIAH2'nin susturulmasının, apoptozun indüklenmesine ve proliferasyonun azalmasına neden olduğunu göstermiştir. Mevcut çalışmada, invaziv duktal karsinom tanılı ER-pozitif ve ER-negatif meme kanserli hastalarda SIAH1 gen ekspresyon farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: SIAH1 ekspresyonu, 50 meme kanserli hastaya ait parafinize edilmiş tümör ve normal doku numunelerinden elde edilen toplam 100 RNA'da Real-Time-PCR yöntemi ile değerlendirildi. Elde edilen ekspresyon değerleri ile immunohistokimyasal olarak östrojen reseptörü pozitif ve negatif olan olguların klinikopatolojik verileri istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgu: Elde edilen bulgular, meme kanserli hastaların tümör dokularında SIAH1 gen ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını gösterdi ($p=0.022$). Çalışmada, SIAH1 gen ekspresyon seviyesi ile ER-pozitif olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi ($p=0.037$). Ayrıca, SIAH1'in yüksek ifadesi ER-pozitif metastatik meme kanserli hastalarda da anlamlılık düzeyine yakın bir istatistiksel değer gösterdi ($p=0.065$).

Sonuç: SIAH1'in yüksek ifadesinin, meme kanserinde tamoksifen direnci gelişimine neden olan mekanizmalardan biri olabileceği öngörülmekle birlikte, ileri fonksiyonel çalışmalar ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

S2- DENİZEL MAKROALG KAYNAKLI BİYOAKTİF MADDELERİN ANTİ-LÖSEMİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Ayşegül Kozak Balkan¹, İlayda Alçıtepe², İlknur Karatekin², Burçin Tezcanlı Kaymaz², İnci Tüney Kızılkaya¹

¹Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, ²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Abd

Amaç: Algler, sahip oldukları fotosentez yeneği ile sucul ekosistemlerin birincil üretici organizmalarıdır. Aynı zamanda birçok sucul organizmalar için besin kaynağı ve yaşam alanı oluşturmaktadırlar. Algler, ürettikleri biyoaktif primer ve sekonder metabolitler bakımından zengin ve umut verici bir gruptur; karotenoidler, amino asitler, asatojeninler gibi çeşitli komponentler; polifenoller, halojenli gruplar ve alkaloid gibi antioksidanlar; agar, karregen, proteoglikanlar, alginatlar, laminarinler, ramnan sülfat, galaktosil gliserol ve fukoidan gibi polisakkaritleri sentezlemektedirler. Sentezledikleri doğal ürünler, anti-tümör, anti-parasitik, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-fungal ve insektisidal özellikler gibi çok çeşitli biyoaktivitelere sahiptir. Yapılan bu çalışmada, İzmir kıyılarından toplanan farklı türlerdeki makroalg ekstraktlarının sitotoksikite ve apoptoz analizleri gerçekleştirilerek lösemi hücreleri üzerindeki anti-kanser aktivitesi araştırılmıştır.

Yöntem: İzmir kıyılarının intertidal bölgelerinden toplam 22 makroalg türü toplanmıştır. Örnekler epifitlerden ayıklanıp, saf su ile temizlendikten sonra liyofilize edilerek -20°C'de saklanmıştır. Her bir örnek için metanol, hekzan ve diklorometan çözümleri ile sıralı ekstraksiyon gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ekstraktların kültüre edilen K562 kronik myeloid lösemi hücre hattı üzerindeki sitotoksik aktiviteleri 24-48-72 saat süreyle incelenmiştir. Sitotoksikite analizleri sonucunda en düşük konsantrasyonda IC50 değeri veren alg ekstraktları ile apoptoz analizleri gerçekleştirilmiştir. Sitotoksikite ve apoptoz analizleri için sırasıyla, WST-1 hücre proliferasyon analizi ve Annexin V yöntemleri kullanılmıştır.

Bulgu: WST 1 hücre proliferasyon analizi sonucunda en etkin biyoaktiviteye sahip olan türün kahverengi makroalglerden Dictyota dichotoma var. intricata (C. Agardh) Greville türü ekstraktları olduğu tespit edilmiştir. Bu türe ait ekstraktlarla elde edilen IC50 değerleri 48 saat için hekzan çözgeni için 3.40; diklorometan için 15.81 ve metanol için 25.56 olarak belirlenmiştir. Apoptoz analizine göre ise kontrol grubuna kıyasla hekzan ekstresinin %46.5; diklorometan ekstresinin %77.4 ve metanol ekstresinin ise %51.2 oranlarında lösemik hücre apoptozuna sebep olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışma ile İzmir kıyılarında gelişim gösteren bir kahverengi alg türü olan Dictyota dichotoma var. intricate makroalginin hekzan, diklorometan ve metanol ekstraktlarının lösemi hücreleri üzerindeki sitotoksikite ve apoptoz etkilerinin varlığı gösterilmektedir. Elde edilen sonuçların, ileride yapılacak olan doğal kaynaklı biyoaktif moleküllerin araştırılması ve bu moleküllerin farmasötik alandaki kullanımına yönelik araştırmalara kaynak oluşturacağı inancındayız.

S3- PROSTAT KANSERİ HÜCRELERİNDE VS-5584 ANTİ KANSER ETKİNLİĞİNİN IN VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ

Besra Özmen Yelken¹

¹Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Prostat kanseri (PCa), gelişmiş ülkelerde erkeklerde görülen en sık ikinci kanser türüdür. NFkB aktivasyonu, PCa ilerlemesinin metastatik fenotipi ile ilişkilidir ve PCa kemik metastazının oluşumunda ve ilerlemesinde çok önemlidir. PI3K/Akt yolağının prostat kanseri hücre proliferasyonu ve sağkalım için kritik olduğu bilinmektedir. Akt, protein translasyonu ve sentezi ve hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan mTOR'un fosforilasyonuna ve aktivasyonuna aracılık etmektedir. Prostat kanserinde aktif olduğu bilinen PI3K/Akt/mTOR yolağının inhibitörlerinden olan VS-5584, tercihen kanser kök hücrelerini öldüren, potent, seçici bir dual inhibitördür. Çalışmamızda VS-5584'ün, androjen bağımsız prostat kanseri hücre hattı olan PC-3'te, proliferasyon, hücre döngüsü, apoptoz, PI3K/Akt/mTOR ve NFkB sinyal yollarıyla ilişkili genlerin ifade seviyelerindeki değişimler üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: VS-5584'ün androjen bağımsız prostat kanseri hücre hattı olan PC-3 üzerindeki sitotoksik etkisi WST-8 testiyle değerlendirildi. VS-5584'ün IC50 değeri CalcuSyn yazılımı ile hesaplandı. VS-5584'ün belirlenen IC50 dozunun hücrelerin koloni oluşturma ve çoğalma yeteneklerine olan etkisi kolonilerin sağkalım fraksiyonu değerleri hesaplanarak, apoptotik etkisi AnnexinV/PI boyama ve aktif kaspaz-3 analizleri ile hücre döngüsüne etkisi "BD Cycletest Kit" ile akım sitometride değerlendirildi. Etkin madde uygulaması sonrası, hücrelerin proliferasyon hızlarındaki değişimler CFSE boyamayla belirlendi ve kolsemid (100ng/ml) uygulanan hücreler pozitif kontrol olarak kullanıldı. VS-5584 uygulaması sonrasında, apoptoz, hücre döngüsü, PI3K/Akt/mTOR ve NFkB sinyal yollarıyla ilişkili genlerin ifade seviyelerindeki değişimlerin saptanması qRTPCR ile gerçekleştirildi.

Bulgu: PC-3 hücre hattında, VS-5584'ün 72 saat süreyle doz uygulaması sonrasında IC50 dozu, 36,04 µM olarak belirlendi. VS-5584 IC50 dozunun PC-3 hücre hattındaki koloni oluşumuna olan etkisi incelendiğinde koloni oluşumlarının sağkalım oranının, kontrol grubuna göre belirgin derecede azaldığı bulundu. VS-5584 IC50 dozunun PC-3 hücrelerinde kontrol grubuna göre apoptozu 2,9 kat, aktif kaspaz3 seviyesini 13,8 kat indüklediği ve VS-5584'ün IC50 dozunun hücrelerin proliferasyonunu baskıladığı ve kontrol grubunda G0/G1 fazında %79 olan oranın, VS-5584 uygulanan hücrelerde %92,5 olarak belirlendiği, hücre döngüsünde G0/G1 arrestine neden olduğu gösterildi. PC-3 hücre hattında, VS-5584'ün hücre döngüsü progresyonunda görevli CCNB1, CDC25A, CDK2, NFkB yolağında görevli NFkB, RELA ve PI3K/Akt/mTOR yolağında görevli AKT1, CRKL, EIF4E, mTOR ve STAT3, STAT5A gen ifadelerini aşağı regüle ettiği, hücre döngüsü progresyonunda görevli CDKN2B, CDKN1A genlerini ise yukarı regüle ettiği gösterildi.

Sonuç : Sonuç olarak, VS-5584'ün PC-3 hücrelerinde, PI3K/Akt/mTOR ve NFkB yolağını baskılayabileceği, proliferasyonun inhibe edilmesi ve apoptozun indüklenmesi gibi süreçlere katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Prostat kanserindeki ölüm oranlarının erken tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, hala yüksek olmasından dolayı, kansere karşı terapötik stratejiler geliştirilebilmek adına, VS-5584'ün prostat kanserinin önlenmesi veya tedavisinde potansiyel tedavi seçeneği olabileceği, daha ileri araştırmaların yapılmasının gerekliliği öngörülmektedir.

S4- LENF NODU POZİTİF MEME KANSERİ HASTALARINDA ADJUVAN DOCETAKSEL-ADRIAMİSİN-SİKLOFOSFAMİD (TAC) KEMOTERAPİSİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Zeki Gökhan Sürmeli¹

¹Bahrain Oncology Center

Amaç: TAC (dosetaksel/doksorubisin/siklofosfamid) kemoterapisi yüksek riskli meme kanserinin adjuvan tedavisinde tercih edilebilmektedir. Bu çalışmada, HER2 negatif nod pozitif meme kanseri hastalarında adjuvan TAC kemoterapisinin sağkalım sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Mayıs 2007 Haziran 2010 tarihleri arasında tanı alan ve TAC kemoterapisi (dosetaksel 75 mg/m², doksorubisin 50 mg/m², siklofosfamid 500 mg/m², 3 haftada bir, toplam 6 kür) uygulanan 123 nod pozitif, HER-2 negatif meme kanseri hastalarının verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Her kür sonrasında hastalara G-CSF desteği verilmiştir. Tüm hastalara adjuvan radyoterapi uygulanmış ve kemoterapi sonrasında hormon reseptörü pozitif olan hastalara hormonal tedavi uygulanmıştır. Hastalıksız ve genel sağkalım oranları ile hasta alt gruplarında sağkalım oranları hesaplanmıştır.

Bulgu: Çalışmaya toplam 123 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubunun ortalama tanı yaşı 47 (aralık 25 - 70) bulunmuştur. 15 aylık ortalama takip süresi boyunca, 123 hastanın 8'inde (% 6.5) rekürrens saptanmış, 3 hasta hastalık progresyonu nedeniyle kaybedilmiştir. 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %77, 3 yıllık genel sağkalım oranı %93.6 bulunmuştur. Hormon reseptörü negatif olanlarda pozitif olanlara göre hastalıksız sağkalım oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (2 yıllık sağkalım oranı %65'e karşın %88; p: 0,048). Metastatik lenf nodu sayısı üçten fazla olan hastalarda, 1-3 lenf nodu olanlara göre hastalıksız sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur (2 yıllık sağkalım oranı %73'e karşın %93; p: 0,048). Tedaviye bağlı ölüm görülmemiştir.

Sonuç: HER2 negatif nod pozitif meme kanserinde TAC kemoterapisinin gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği bu çalışmada, sağkalım sonuçlarının literatürde bildirilen etkinlik verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bulgularımız TAC rejiminin özellikle yüksek riskli hasta grubunda etkin ve uygulanabilir bir adjuvan tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir.

S5- AKCİĞER KANSERİNDE TÜMÖRDOKU, PLAZMA VE EKSHALE SOLUK KONDENSAT ÖRNEKLERİNİN MOLEKÜLER GENETİK ANALİZİNDEKİ UYUM

Aslı Tetik Vardarlı¹, Levent Pelit², Ceyda Aldağ³, Korcan Korba², Çağlar Çelebi¹, Tuğberk Nail Dizdaş², Umut Can Uzun², Eda Tayfur¹, Ayça Aykut⁴, Haydar Soydaner Karakuş⁵, Ertan Baysal², Özlem Göksel⁵, Füsun Pelit², Femin Yalçın⁶, Fatma Nil Ertaş², Yasemin Başbınar⁷, Ali Veral⁸, Cumhuri Gündüz¹, Tuncay Göksel⁵

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, ²Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, ³Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik ABD, ⁵Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pulmoner Tıp Bölümü, ⁶Katip Çelebi Üniversitesi Mühendislik Ve Mimarlık Fakültesi Mühendislik Bilimleri Bölümü, ⁷Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji ABD, ⁸Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

Amaç: Akciğer kanserinde (AK) en uygun tedavi seçeneğinin belirlenebilmesi için, hastalığın gerçek-zamanlı moleküler yapısının ortaya konması ve değişikliklerin izlenmesi gerekmektedir. Tanı sırasında elde edilen tümör örneklerinde yapılan bu analizler invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulması nedeniyle genellikle tekrarlanamamaktadır. Bu moleküler analizlerin tekrarlanabilmesi ve izlenebilmesi için yeni non-invaziv analiz yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, akciğer adenokarsinomlu olguların tümör doku, plazma ve ekshale soluk kondensat (EBC) örneklerindeki genetik mutasyonları yeni nesil dizi analizi ile tanımlamak ve rutin klinikte tanı ve takipteki kullanılabilirliklerini değerlendirmektir.

Yöntem: Akciğer adenokarsinom tanısı alan 12 olgudan tümör doku, plazma ve EBC örnekleri toplanmıştır. Olgulara ait materyallerden InvitrogenPureLink Genomic DNA Kit kullanılarak DNA ekstrakte edilmiştir. Amplikon temelli sekanslama, Ion AmpliSeq Colon andLung Cancer Research Panelv2 kullanarak Ion Torrent PGM cihazında gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: İleri evre akciğer adenokarsinom tanılı olgulardan alınan plazma ve tümör doku örneklerinin yanı sıra EBC örneklerinde de somatik ve yürütücü mutasyonlar saptanmıştır. 12 olguya ait tümör doku, plazma ve EBC örneklerinde saptanan mutasyon profillerini karşılaştırdığımızda; 6 olgu saptanan mutasyon profilleri açısından tümör doku, plazma ve EBC örneklerinde yüksek derecede kolerasyon göstermektedir. Tümör doku ve EBC örnekleri saptanan genomik profiller açısından değerlendirildiğinde, 7 olguda yüksek derecede korele olduğu saptanmıştır. 2 olguda EGFR p.L858R ve KRAS p.G12C yürütücü mutasyonları hem FFPE doku örneklerinde hem de akciğer adenokarsinom hastalarının ilgili EBC örneklerinde saptanırken, plazma örneğinde saptanmamıştır.

Sonuç: Akciğer adenokarsinomlu olguların EBC örnklerinde yürütücü mutasyonlar saptanmıştır. İleri evre akciğer kanseri tanısı alan olguların EBC örneklerinde saptanan genomik profil, ilgili tümör doku örneklerinin moleküler profilini yansıtmaktadır. EBC örneklerinin analizi, akciğer kanseri tanı ve takibinde mutasyonların saptanmasında umut vaat eden non-invaziv bir yöntemdir.

S6- AKCİĞER ADENOKARSİNOMLU OLGULARDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİ SONRASI ONKOGEN DEĞİŞİMLERİNİN PERİFERİK KAN SERBEST DNA (CFDNA) ÖRNEKLERİNDEN ARAŞTIRILMASI

Metin Çalışkan¹, Nur Selvi Günel¹, Gökay Bozkurt², Nezih Meydan³, Sabri Barutca³, Seda Örenay Boyacıoğlu², Arzu Cengiz⁴

¹Ege Üniversitesi Tıbbi Biyoloji AD, ²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Genetik AD, ³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, ⁴Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Nükleer Tıp AD

Amaç : Akciğer kanseri günümüzde en yüksek mortaliteye sahip kanser tipidir. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki tipi vardır. KHDAK'nin yaklaşık yarısını adenokarsinom alt tipi oluşturmaktadır. Klasik tedavide cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi uygulanırken immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi önemini her geçen gün artırmaktadır. Adenokarsinomların yaklaşık yarısında gözlemlenen onkogen mutasyonlarının varlığı hedefe yönelik tedavi ve prognoz tayini açısından önemlidir. Onkogen mutasyonlarının tespiti tümör biyopsisi ile gerçekleştirilmektedir. Tümör biyopsisinin hastaların tümünde uygulanamaması, uzmanlık gerektiren, zaman alıcı ve invaziv bir işlem olması önemli dezavantajlardır. Ayrıca tümör biyopsisi sadece biyopsi alınan bölgeyi yansıtmakta intra ve inter tümör heterojenitesini yansıtamamaktadır. Tedavi sürecinde tümörün takibi açısından tekrarlanma şansı yok denecek kadar azdır. Son yıllarda likit biyopsi olarak tanımlanan, vücut sıvılarına yayılmış tümör serbest DNA'sının (cfDNA) toplanmasıyla tümöre ait onkogenlerin tespit edilebilmesi mümkün olmuştur. Likit biyopsi örneğinin tümör yükünü ve heterojenitesini yansıtmaması, minimal invaziv olması tüm hastalarda istenilen zaman ve sıklıkta tekrarlanabilmesi önemli avantajlar sağlamaktadır. Gelecekte likit biyopsi ile tümör monitörizasyonunun mümkün olabileceğini, tespiti muhtemel çok sayıda moleküler değişikliğin ortaya çıkış sırasının ve interaksiyonlarının tümörün moleküler evrimine ışık tutacağını böylece tedavi başarısının artacağını düşünmekteyiz. Bu projede, birinci basamak tedavi öncesi ve sonrası tespit edilebilen onkogen değişimleri, mutasyon değişimleri, mutasyon yükü değişimleri ve mutasyon birlikteliklerinin tümörün akciğer içi pozisyonu ve yerleşimi, yeni oluşumlarla olan ilişkisi, metastaz ilişkileri, tedavi yanıtıyla karşılaştırarak tedavi ve prognoza katkı sağlayabilecek bilgiler elde etmeyi amaçladık.

Yöntem : Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvurmuş ve akciğer adenokarsinomu tanısı almış 52 olgu araştırmaya dahil edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası örnekleri temin edilen olgulardan EGFR, KRAS, BRAF, NRAS ve PIK3CA onkogenlerinde sık gözlemlenen 123 mutasyon Allel Spesifik PCR (AS-PCR) yöntemiyle araştırılmıştır.

Bulgu : Olguların 29'unda tedavi öncesi ve sonrası hiçbir mutasyona rastlanmazken 23'ünde en az bir mutasyon olmak üzere toplam 39 mutasyon tespit edilmiştir. Bir olguda 3 ayrı mutasyon, 4 olguda 2 ayrı mutasyon ve 18 olguda tek mutasyon saptanmıştır. Tedavi öncesi mutasyon tespit edilmeyen 3 olguda tedavi sonrası mutasyon tespit edilirken tedavi öncesi mutasyonu mevcut 5 olguda tedavi sonrası mutasyon tespit edilememiştir. Mutasyon tespit edilen 15 olguda tedavi öncesi ve sonrası mutasyon yükü değişimleri tespit edilmiştir. NRAS mutasyonu bulunan bir olguda tedavi sonrası KRAS mutasyonları tespit edilmiştir.

Sonuç : EGFR mutasyonu mevcut olan olgular tedaviye iyi yanıt vermiş tedavi sonrası tümörün gerilemesiyle EGFR mutasyonları tespit edilemeyecek seviyeye düşmüştür. Literatürde nadir gözlemlenen KRAS kodon 59, 117, 146 mutasyonları çalışmamızda %7,5 gibi yüksek bir oranda tespit edilmiştir. Bu mutasyonların çoklu mutasyon birliktelikleri göstermesi tümör merkezlerinin nekroze olması ve özellikle sağ akciğer üst lobda konumlandıkları gözlenmiştir. KRAS kodon 12 mutasyonu içeren olguların KRAS kodon 13 mutasyonu içeren olgulara göre daha iyi tedavi yanıtı sergiledikleri, mutasyon birliktelikleri göstermedikleri ve sağ akciğer üst lob dışında konumlandıkları gözlenmiştir. Primer tümörü merkezi yerleşimli olguların uzak metastaz göstermeyip akciğer içi yayılımla kötü

prognoza sebep oldukları tespit edilmiştir. Kemik metastazı gösteren olguların sağ akciğerde yoğunlaştıkları, primer tümörü sağ akciğerde olan olguların sağ sürrenal beze, solda olanların sol sürrenal beze metastaz eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir. Bulguların daha fazla olgu içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

S7- AKCİĞER KANSER KÖK HÜCRESİ VE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSER HÜCRE HATLARINDA PKI-402'NİN SİTOTOKSİK ETKİLERİ

Roya Gasımlı¹, Ayfer Haydaroğlu², Emine Serra Kamer², Cumhuri Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Ad, ²Ege Üniversitesi Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi Ad

Amaç : PI3K/Akt/mTOR yolu hücre büyüme ve proliferasyonunda önemli rol oynamaktadır ve kanserlerde sık sık mutasyon, amplifikasyon, delesyon, metilasyon ve post-translasyonel modifikasyonlardan dolayı disregülasyonu gözlemlenmektedir. PI3K/Akt/mTOR yolunun kanser patogeneziindeki rolünden dolayı bu yolun farklı bileşenlerinin inhibisyonu kanser tedavisinde ilgi çekici hedeftir. PKI-402 PI3K/mTOR sinyal yolu için potent küçük molekülü inhibitör olarak tanımlanmıştır. PKI-402 sınıf I PI3K'lar (özellikle, PI3K α 'nın E545 ve H1047R mutantları için) ve mTOR için geri dönüşü olan, ATP-kompetitif ve eşdeğerli inhibitördür. Yapılan çalışmalarda PKI-402 meme, beyin, pankreas ve küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) dokularından izole edilmiş hücrelerde büyümenin inhibisyonuna neden olmuştur. Çalışmamızda KHDAK-CALU1, insan akciğer kanser kök hücresi (AKKH) ve insan akciğer fibroblastı-WI38 üzerinde PKI-402 etken maddesinin antiproliferatif etkisi araştırılmış olup, ileri deneylerde sisplatin ve radyasyona hassaslığı arttırmada etkili olup olmadığı araştırılacaktır

Yöntem: AKKH, CALU1 ve WI38 hücre hatları 96'lık well plate kuyucuk başı optimal hücre sayısını belirlemek için 96 saat inkübe edildikten sonra 10 uL WST-8 uygulandı ve 30 dk sonunda mikroplak okuyucusunda absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda her 30 dk'da bir ölçüldü. 96 saat için bulunan optimal hücre sayısı ekilerek 24 saat inkübe edildi. 24 saat sonunda 24, 48, 72 saatlik deneyler için PKI-402'nin 1.56-100 μ M arası dozları tüm hücrelere uygulandı. Her gün için 10 uL WST-8 eklenerek 30 dk sonunda mikroplak okuyucusunda absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda her 30 dk'da bir ölçüldü. Analizler CalcuSyn version.21 yazılımında gerçekleştirildi.

Bulgu: PI3K/Akt/mTOR yolak inhibitörü PKI-402 AKKH, CALU1 ve WI38 hücre hatlarında sırasıyla, 10.6, 1.6 ve 13.7 μ M 48 saat IC50 dozlarıyla sitotoksik olarak bulundu.

Sonuç: Yapılacak olan çalışmanın novel tedavi seçenekleri sunmada yardımcı olacağını ve özellikle kombine tedavi geliştirmeye katkıda bulunarak direnç sorununa yeni bir çözüm olabileceğini düşünmekteyiz.

ONKOLOJİ POSTER BİLDİRİLERİ

P1- KAPALI SİSTEM İLAÇ TRANSFER CİHAZLARI (CSTD) KULLANIMINDA YÜZEYDEKİ SİTOTOKSİK İLAÇ KİRLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elvan Gökmen¹, Aslı Çelebi¹, Füsun Kolat², Burcu Akgül²

¹T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²İnvotek Sağlık Teknolojileri

Amaç: Bu çalışmanın amacı; geleneksel yöntemle (Şırınga ve iğne ucu) hazırlanan sitotoksik ilaçlarda ve Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazları kullanılarak hazırlanan sitotoksik ilaçlarda, Class II B biyolojik güvenlik kabininin ilaç hazırlanan yüzeyinin sitotoksik ilaçla kontaminasyonu sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışma sırasında manuel kabinde 1)ONCOERA Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazları kullanılarak, 2)Şırınga/iğne Ucu kullanılarak sisplatin ilaç hazırlama işlemi gerçekleştirilmiş ve 4 aşamada ilaç hazırlanan yüzeyden test tüplerine numuneler toplanmıştır. Çalışma Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ve numuneler için testler Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma ve Uygulama Merkezi AR-GE Laboratuvarı'nda (ARGEFAR) gerçekleştirilmiştir. Numunelerde ICP-MS cihazı kullanılarak sisplatin miktar tayini (mg/kg) yapılmıştır.

Bulgu: 1- Manuel ilaç hazırlanan Class II B biyolojik güvenlik kabininin ilaç hazırlanan yüzeyinde, kemoterapi ilaç hazırlama mevzuatlarına uygun yapılan temizlik işleminden sonra dahi eser miktarda sisplatin bulunduğu saptanmıştır. 2- Geleneksel yöntemle (Şırınga ve iğne ucu) yapılan sitotoksik ilaç hazırlama işleminde, Class II B biyolojik güvenlik kabininin ilaç hazırlanan yüzeyinde sisplatin miktarında yüzeyde %636,75 oranında artış gözlenmiştir. 3- Geleneksel yöntemle (Şırınga ve iğne ucu) yapılan ilaç hazırlama işleminde, Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazlarının kullanılan yöntemle göre Class II B biyolojik güvenlik kabininin ilaç hazırlanan yüzeyinde 478 kat daha fazla sisplatin ilaç kirliliği tespit edilmiştir.

Sonuç: Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazlarının kemoterapi hazırlamalarında kullanımı, geleneksel yöntemle göre yüzeydeki sitotoksik ilaç kontaminasyonunu ciddi oranda düşürmekte ve böylece personel ve çevre güvenliğinin sağlanmasında önem arz etmektedir. Yine de Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazlarının kullanımı, tek başına yüzey kontaminasyonunu tamamen engelleyemez. Mevzuatlara uygun yapılan temizlik işlemi sonrasında bile yüzeyde sisplatin ilaç kalıntılarının bulunması göz önüne alındığında, çevreyi ve personeli bu kirlilikten korumak için Kapalı Sistem İlaç Transfer Cihazlarının kullanımı kadar, kişisel koruyucu ekipmanların da kullanımı önem arz etmektedir.

P2- METASTATİK DİL KARSİNOMLU HASTADA CETUXİMAB-SİSPLATİN- 5 FLUORURASİL İLE ELDE EDİLEN İYİ YANIT,OLGU SUNUMU

Zeyneb Allahverdiyeva¹, Leylakhanım Melikova², Elnure Qasimova¹, Dadaş Allahverdiyev², Sebine Mehdizade²

¹Merkezi Klinika, ²Milli Onkoloji Merkez

Amaç: Dil yassı hücreli kanserlerinin oral kavite malign tümörleri içerisinde görülme oranı %53.8 olarak gösterilmektedir. Dil yassı hücreli kanserleri (DYHK) agresif özellikli tümörlerdir ve dil malign tümörlerinin %95'den fazlasını oluşturur. En sık rastlanan semptomlar dilde iyileşmeyen yara, ağrı, kanama, yutma ve konuşma güçlüğü, boyunda şişlik ve kulak ağrısıdır. Hareketli bir organ olması nedeniyle ve dil kaslarının da yardımıyla birden fazla tümör odağı (skip metastaz) bulunabilir. DYHK'nin boyun lenf nodlarına metastaz yapma olasılığı "T" evresi, "tümör derinliği", tümör diferansiasyonu, perinöral ve perivasküler invazyon varlığıyla orantılıdır. İleri evre tümörlerde, derin yayılım olan vakalarda, perinöral ve perivasküler invazyon varlığında ve histopatolojik lokal ve bölgesel rekürrens riskini artıran durumlarda radyoterapi veya kemoterapi-radyoterapi kombinasyonları tedavi protokolüne eklenmelidir.

Yöntem: Bu sunumda, K-RAS, BRAF Wild tip saptanan, Cetuximab-Sisplatin-5 Fluourasil kombinasyonu yapılan hastada elde edilen iyi yanıt anlatılacaktır.

Bulgu : 44 yaşında erkek olgu; Eylül 2015 yılında, Dilin kökünde ağrı, yutma güçlüğü, boyunda ağrı yakınmlarıyla ilgili, Nöroloji tedavisi alıyor, tedavi süresi boyunca yakınmalarda azalma olmamış, aksine dil kökünde sertleşme olduğunu görünce hastaya, endoskopi yapılmış, Dil kökündeki tümörden alınan biyopsi patolojisi, Yassı hücreli karsinom olarak rapor edilmiştir. Hastaya 20.04.2017 tarihinde PET\CT yapıldı: Boyunda, dil kökünün sağ kısmında, 3,5 sm. (SUVmax=16,5), boyunda, solda bölgede II B, III VE IV de izlenen lenf nodları (SUV max=10,2), Sağ sürrenal ocak (SUV max=6,7) saptanmış olduğu, Akciğerde multiple parenkimal nodların olduğu, takipde olması gerektiği rapor edildi. Hastaya, Haziran 2017- de, kemoterapi-radyoterapi yapıldı, ardından yapılan PET\CT sonucunda proqresyon izlendi. Hastaya ikinci hat olarak, 6 kür Cetuximab -Sisplatin-5 Fluourasil kombinasyonu yapıldı, Şubat 2018 de yapılan PET\CT sonucu reqresyon izlenildi, Dil kökünde hipermetabolik bulgunun izlenmediği, Akciğerdeki parenkimal nodların FDG dağılımı göstermediği, yalnız sürrenal tumorun halen hipermetabolik olduğu rapor edildi. Hastanın aldığı bu farklı tedaviler boyunca 4 kez Febril Neytropeni, 1 kez dildeki tumorun kanaması yaşandı. Olguya yeniden Cetuximab tedavisi başlandı, halen devam etmektedir. Performans durumu 0-1 arasında, olduğu izlenmektedir.

Sonuç : İleri evre Dil karsinomunda, Cetuximabın etkinliği, Cetuximab-Sisplatin-5 Fluourasil çalışmasında gösterilmiştir. Olgumuzda Cetuximab tedavisi ile elde edilen iyi yanıt kayda değer niteliktedir.

P3- TESTİCULER VE PARATESTİCULER SERÖZ TÜMÖRLER

Sevgi Topçu¹,Elvina Almurodova¹,Murat Karateke¹,Sercan Ön¹,Erhan Gökmen¹,Bülent Karabulut¹,Ulus Ali Şanlı²

¹Eütf Onkoloji, ²Eütf Onkoloji

Amaç: testisin seröz tümörleri nadir görülen tümörlerdir. vakka eşliğinde testis seröz tümörlerinin incelenmesi.

Yöntem : olgu: 67 yaşında erkek hasta.3 yıl önce testiste kitle farketmiş. sağ servikal lap sebebiyle doktora başvuruyor. orşiektomi ve boyun disseksiyonu sonucu tunica vajinalis kökenli seroz papiller ovaryan carsinom olarak saptanıyor.Hastanın pet bt sin de batın içi paraortik ve parakaval,mediastende prevasküler ve boyunda sağ ve sol supraklaviküler laplar saptanıyor, alt ve üst gis endoskopileri nomal bulunuyor. cea:6, ca125:40 bulunan hastaya 2017 9. ayda paklitaksel+carboplatin başlanıyor. 7 kür sonrası biyokimyasal ve radyolojik yanıt elde edilen hasta 8.2.2018 de izleme alınıyor.22.4.2019 da ca125:40 progrese oluyor. radyolojik progresyon yok izleme devam ediliyor. 2019.9.ayda servikal, mediastinal ,sağ axiller lap metastazı gelişen ca125: 60 olan hastada 2 hat gemzar+ carboplan verildi. 5 kür sonrası mediastinal laplarda regresyon sağ axiller ve ,servikal laplarda minimal progresyon görüldü.ca125 :39 a geriledi. hastada aynı tedavi devam edildi.

Bulgu : Testisin seröz tümörleri nadirdir. Litaratürde 50 den az vakka bildirilmiştir.Çoğu seröz borderlinedir.orjini tartışmalıdır . testisteki mullerian kanal kalıntılarının yada testis mesotelyal dokusunun differansiasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Seroz karsinomları metastaz yapabilir. fakat geç bulgudur. Bizim vakkamızdada testis kitlesinden 3 yıl sonra boyun metastazı gelişmiştir.Ayırıcı tanıda tunika vajinalis mezotelyoması vardır. Seröz carsinomlarda ovaryan epiteltal beliteçler ema, ca125, EP4 CK 7 pozitif ,calretinin,vimentin trombomodulin negatiftir.tedavisi overyan epitelyal carsinomlar gibi yapılır. vaka sayısı az olduğu için tedavi sonuçları ile ilgili bilgi azdır.

P4- KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMU TANILI HASTADA EKTOPIK ACTH SENDROMU

Büşra Kuyumcu¹, Ayşe Burcu Çam¹

¹Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Amaç: Ektopik ACTH sendromu, çoğunlukla küçük hücreli akciğer karsinomu (%45) veya pulmoner karsinoid tümöre (%10) bağlı olarak gelişir. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların %5'inde bu sendrom görülür. Küçük hücre dışı akciğer kanserine eşlik eden ektopik acth sendromu nadirdir. Ektopik ACTH salımı, tümör hücreleri tarafından proopiomelanokortin (POMC) gen ekspresyonu veya kortikotropin salan hormon (CRH) ekspresyonu ile, iki ayrı mekanizma aracılığıyla gerçekleşebilir. Bu vakada küçük hücreli akciğer karsinomu tanılı olguda görülen ektopik acth sendromu ve tedavisinde hedefin primer hastalığın tedavisi olduğu ve tedavi yanıtı sunulmuştur.

Yöntem : 79 yaş erkek hasta, Evre 4 küçük hücreli akciğer karsinomu tanılı (maligniteye yönelik tedavisine henüz başlanmamış), halsizlik karında şişlik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde hiperpigmentasyon saptandı. Yapılan tetkiklerinde hipopotasemi(K:2.6meq/l) ve metabolik alkaloz (ph:7.53 pco2:45 hco3:37) saptandı. Ayrıca total bilirubin:3.6 mg/dl idi. Hasta interne edildi.

Bulgu: Hastada hipopotasemi yapılan potasyum replasmanlarına rağmen dirençli bir şekilde devam etti. Bazal kortizol:42 ve acth:138 pg/ml saptandı. Küçük hücreli akciğer karsinomu tanılı hastada Ektopik Acth Sendromu düşünüldü, primer hastalığın tedavisi amacıyla, karboplatin kemoterapisi planlandı yatışı sırasında ilk kürü verildi, hastanın takiplerinde potasyum değerinin normal sınırlara geldiği, metabolik alkalozun gerilediği görüldü (K:3.9 ph:7.48 pco2:39 hco3:28).

Sonuç : Tüm KHAK vakalarının %2-5'ne ektopik ACTH salınımı(EAS) eşlik etmektedir. EAS, Cushing hastalığından farklı olarak daha ileri yaşlarda (45-50), erkeklerde (3:1 oranda) daha sık görülür . Laboratuvar değerleri arasında en dikkat çekici özellik hiperglisemi, hipokalemi ve metabolik alkalozisdir. EAS'da serum ACTH düzeyi Cushing hastalığına göre daha yüksektir. EAS'nun ideal tedavisi ACTH sekrete eden kaynağının çıkarılmasıdır. Ancak bu tümörlerde rezektabilite oranı düşüktür ve sistemik tedaviye duyarlılığı nedeniyle tedavide kemoterapi ön plandadır. Dirençli hipopotasemi ve metabolik alkaloz saptanan, malignitesi olan hastalarda ektopik acth sendromu akılda tutulmalıdır.

P5- LAPATİNİB – KAPESİTABİN TEDAVİSİ SIRASINDA KRANİAL RADYOTERAPİ İLE İNDÜKLENEN CİLT TOKSİSİTESİ OLGUMUZ

Emine Bihter Eniseler¹, Ferhat Ekinci², Cumali Çelik², Atike Pınar Erdoğan², Ahmet Dirican², Gamze Göksel²

¹Celal Bayar Üni. İç Hast. Anabilim Dalı, ²Celal Bayar Üni. İç Hast. Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç : Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), çeşitli malignitelerde hedefe yönelik tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. Lapatinib ditosilat, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 1'e (EGFR / HER1) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'ye (HER2 / ErbB2) tirozin kinaz fosforilasyonu ve aktivasyonunu inhibe ederek tersine etki eden bir tirozin kinaz inhibitörü olup metastaz yapmış epitelyal kanserlerin tedavisinde geliştirilmiş etkinliği yüksek ajanlardır. Lapatinib - kapesitabin kombinasyonu Erb - B2 aşırı eksprese eden metastatik meme kanserinin tedavisi için onaylanmıştır. Bununla birlikte, anti - EGFR ajanlar; cilt, tırnak, saç ve göz toksisiteleri ile ilişkilendirilmektedir. Burada lapatinib ve kapesitabinkombinasyonu ile tüm beyin radyoterapisi sonrası yüz bölgesine lokalize cilt toksisitesi gelişen metastatik meme kanseri tanılı olgu sunulmaktadır.

Bulgu: 48 yaşında kadın hasta 2 yıl önce kendi kendine meme muayenesinde ele gelen kitle nedeniyle yapılan tru-cut biyopsisi; invaziv duktal karsinom ile uyumlu sonuçlandı. Hastalık lokal ileri evre kabul edilip 4 kür adriamisin (60 mg/m²) ve siklofosamid (600mg/m²) sonrasında 12 kür haftalık paklitaksel (80 mg/m²) ve trastuzumab (4mg/kg) tedavisi neoadjuvan uygulandı. Tedavi sonrası sol modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi (RT) uygulandı ve Transtuzumab (6 mg/kg) bir yıla tamamlandı. İzleminin 13. ayında hastada konuşma güçlüğü, bilinçte dalgalanma olması üzerine çekilen beyin bilgisayarlı tomografide (BT); sol frontal bölgede 22x29x26 cmlik santral nekroz alanı içeren kitle ile uyumlu lezyon görüldü. Nöroşirurji tarafından beyindeki kitleye ekisional biyopsi yapıldı. Yaygın nekroz ile seyreden neoplastik hücreler; östrojen reseptörü (ER) (-), progesteron reseptörü (PR) (-), Cerb-B2 (+3), Ki-67 %50 saptandı. Bulgular meme karsinomunun beyin metastazı olarak değerlendirildi. Hastaya Kranial RT ve eş zamanlı lapatinib ve kapesitabin (1250 mg/m²) kombinasyonu başlandı. Tedavinin 14. gününde güneş gören yüz bölgesinde eritemli püstüler lezyonlar izlendi (Figür 1). Tedaviye ara verildi. Dermatoloji konsültasyonu istenen hastaya, önerilen lokal tedaviler uygulandı ve sonrasında cilt lezyonları geriledi.

Sonuç: EGFR inhibitörleri genellikle iyi tolere edilebilmekle birlikte oluşan kutanöz yan etkiler nedeniyle yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya, anti-tümöral ilaçların optimal dozlarında değişikliklere ve dolayısıyla anti-tümör etkinlikte azalmaya neden olabilir. EGFR inhibitörleri, cilt döküntüsü, paronişi, kserozis, pruritus, ürtiker, cildin süperenfeksiyonu, trikomegali, hirsutizm gibi dermatolojik toksisiteler şeklinde prezente olur. Esas olarak olgumuzda da görüldüğü gibi yüz, kafatası, boyun, üst göğüs ve sırt bölgelerini etkiler. Cilt döküntüleri tipik olarak anti - EGFR tedavinin başlamasından sonraki 8 ile 10 gün içinde başlar, yaklaşık 2 hafta içinde pik yapar ve tedavinin kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde azalır. Bazen tedaviye devam edilse veya herhangi bir dermatolojik destek tedavisi başlanmasa da, döküntü yavaş bir şekilde kendiliğinden düzelme eğilimindedir EGFR inhibitörünün neden olduğu deri toksisitesinin hem oluşumu hem de ciddiyeti, anti-tümöral aktivite ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur.

P6- ZİGOMATİK KEMİK METASTAZI GÖRÜLEN BİR MEME MALİGN NEOPLAZM OLGUSU

Büşra Gökçe Özcan¹, Ferhat Ekinci¹, Cumali Çelik¹, Atike Pınar Erdoğan¹, Ahmet Dirican¹, Gamze Göksel¹

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Amaç : Meme kanseri, ülkemizde ve dünyada kadınlarda en sık görülen malignitedir. Ülkemizde yapılan tarama programlarıyla bir çok hastada erken tanı imkanı sağlanmakla birlikte tanı anında veya takip sırasında metastatik lezyonlar saptanabilmektedir. Meme kanserinin en sık metastaz yaptığı organlar; akciğer, karaciğer, kemik, yumuşak doku, beyin ve adrenal glandlardır. Hastalığa bağlı maksillofasyal bölgenin metastazı oldukça nadir görülmektedir. Maksiller kemik metastazları hastanın ilk tanı anında görülebileceği gibi, takip esnasında da görülebilir. Burada hastalığın 9. yılında burun kanaması şikayeti ile atipik prezentasyonu ve nadir görülmesi nedeniyle zigomatik kemik metastazı tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Bulgu : 37 yaşında kadın hasta, 9 yıl önce sol memesinde şişlik yakınması ile yapılan biyopsi sonucunda invaziv duktal karsinom tanısı alan hastaya sol meme koruyucu cerrahi ve aksiller diseksiyon operasyonu uygulanmış. Patolojik evrelemesi T2N1M0 ve immünohistokimyasal incelemesi ER: %1, PR: %80, C-erb2: +3 şeklinde raporlandı. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulandığı öğrenildi. 2 yıl sonra polikliniğimize başvuran hastada akciğer ve kemik metastazları saptandı. Palyatif radyoterapi sonrasında 3 kür trastuzumab-doksetaksel-kapesitabin-ibandronik asit tedavisi uygulandı. PET-BT' de progresyon saptanması üzerine 6 kür Gemsitabin-Vinorelbin-Trastuzumab tedavisi verildi. Takiben 2 yıl süreyle dış merkezde takip edilen, LHRH-Tamoksifen-Zolendronik asit tedavisi alan hasta tekrar polikliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde progresyon izlenmesi üzerine yeni gelişen karaciğer metastazından alınan biyopsi operasyon patolojisi ile uyumlu saptandı. Ado-Trastuzumab Emtansin tedavisine geçildi. Takipte burunda kanama tarifleyen hastanın o dönemde çekilen PET-BT' de karaciğer ve akciğerde lezyon saptanmazken sağ dirsek eklemine, torakal vertebralarda ve maksiller kemik sağ yarısında zigomatik yüzde litik lezyonlar görüldü (Figür 1,2). Radyolojik olarak metastazı düşündürdüğü için biyopsi alınmadı. Hastanın tedavisi Lapatinib-Kapesitabin olarak değiştirildi. 3 Kür sonrası PET-BT' de regresyon görülen hastanın tedavisi hala devam etmektedir.

Sonuç : Maksillofasyal (MF) bölgenin metastatik tutulumu oldukça nadir görülmektedir. Tüm maligniteler içerisinde uzak primer odaktan oral ve maksillofasiyal bölgeye gösterilen metastaz oranı yalnızca %1' dir. Literatürde Shen ML ve ark.' nın yaptığı bir derlemede MF bölgeye metastazların değerlendirildiği ve toplamda 765 vakanın anlatıldığı 524 makale incelenmiş ve bu bölgeye sırasıyla en çok akciğer, meme, karaciğer, böbrek ve prostat kanserlerinin metastaz yaptığı gösterilmiş. MF bölge içinde sıklık sırasına göre mandibula, gingiva, maksilla ve infratemporal fossada hastalık tutulumu gözlenmiştir. Maksillanın süngerimsi yumuşak dokudan zengin olmasına rağmen, posterior mandibulanın hematopoetik fonksiyonunun varlığının bu sıralamaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bizim vakamızda oldukça nadir görülen maksillanın zigomatik yüzünün tutulumu mevcuttu. Hastalar tutulum yerine göre değişken klinik özellikler göstermekte ve bazen bu bulgular hastalığın ilk semptomu olabilmektedir. Literatürde hastaların üçte birinde oral ve maksillofasiyal metastaz bulguları ile tanı aldığı görülmektedir. Bizim olgumuzda hastamız ilk tanı anında metastatik olmayıp, zaman içerisinde akciğer, kemik ve karaciğer metastazlarından sonra hastalığın 9. yılında maksilla metastazı ile prezente oldu.

P7- KARACİĞER NÖROENDOKRİN TÜMÖRÜ OLAN HASTADA,177-LUTESYUM TEDAVİSİYLE İYİ YANIT :OLGU SUNUMU

Zeyneb Allahverdiyeva¹,Fuad Novruzov²,Leylakhanim Melikova²,Elnure Qasimova¹,Dadash Allahverdiyev²,Sebine Mehdizade²

¹Merkezi Klinika, ²Milli Onkoloji Merkez

Amaç : Nöroendokrin tümörler (NET), vücudun nöroendokrin sisteminde hormon üreten endokrin ve sinir hücrelerinde başlar. Genellikle yavaş seyirli olsa da hızlı yayılma eğilimi de gösterebilen bu tümör türleri, bulundukları yer ve salgıladıkları hormonlar sebebiyle farklı gelişim gösterirler.Nöroendokrin tümörler için istatistiki verilere bakıldığında, yıllık her 100,000 kişi içinde yaklaşık 2.5 - 5 kişiye bu hastalığın tanısının konulduğunu görmekteyiz.Nöroendokrin tümörlerin tedavisinde son yıllarda nükleer tıp uzmanları ile birlikte planlanan moleküler radyoaktif tedaviler başarılı sonuçları ile dikkat çekmeye başlamıştır ve Lutesyum 177, nöroendokrin tümörlerde en iyi çalışılmış moleküler tedavidir. Bu tedavi öncesi tümörlerdeki somatostatin reseptör yaygınlığı ve dokudaki miktarı Galyum 68-PET/BT ile görüntülenir. Galyum 68 PET/BT'de işaretleyici olarak, klasik PET'te (F18-FDG PET/BT) olduğundan farklı olarak şeker molekülleri yerine radyoaktif Galyum 68 molekülleri kullanılır. Böylelikle hastalık yaygınlığı, metastazları saptanır ve verilecek tedavi dozu için planlama yapılır.Tedavinin genellikle 3-5 kür uygulanması gerekmektedir. 177 Lu-DOTATATE uygulanan hastalarda, tümör büyümesi ve yaşam kaybı riski daha düşük olduğu izlenmektedir.

Yöntem: Bu sunumda 177-Lutesyum tedavisiyle radyolojik ve metobolik iyi yanıt elde edilen vaka anlatılacaktır.

Bulgu: 50 yaşında kadın hasta; Şubat 2019 yılında epigastrik ağrı,diyare ,sarılık,terleme şikayetleriyle yapılan BT tektikinde hastanın karaciğerinde multiple nodlar belirlenmiş,alınan biyopsi ve İmmunhistokimyasal sonucu; Karaciğerin Somatostatin reseptörü pozitif nöroendokrin tümörü olarak rapor edilmiştir.Hastaya 2 kür Sisplatin-Etopozid şeması ile kemoterapi yapılmış,lakin hastanın klinik durumunda kötüleşme ve şikayetlerinde azalma olmadığı için,hastanın kemoterapi tedavisi durdurulmuştur.Hastaya 28.03.2019 tarihinde 68 Ga-DOTATATE PET\BT yapılmış,karaciğerde her iki lobda 1-3 sm boyutlu,(SUV max =16,6),paraaortik lokalizasyon gösteren lenf nodlarında (SUV max=10,5) Somatostatin ekspresyonu gösteren Ga-DOTATATE toplanması rapor edilmiştir.Hastaya 177-LUTESYUM tedavisi verildi.Hasta tedaviyi genellikle çok iyi tolere etdi, bulantı kusma görülmedi.Kan tablosunda hafif bozulma,aynı zamanda Total bilirubin düzeyi tedavi öncesi,3,2;tedavi sonrasında Total Bilirubin düzeyi-1,1 olarak ,CA19-9 düzeyi 141 ,tedavi sonrasında CA 19-9 düzeyi 77,4 olarak rapor edildi.Hastaya 25.04.2019 tarihinde kontrol Galyum 68 PET/BT yapıldığında regresyon izlenildiği ,metobolik ve radyolojik iyi yanıt elde edildiği gösterilmiştir.Hastaya ardından Sandostatin-LAR tedavisi başlandı,tedavi halen devam etmektedir.15.01.2019 tarihli,son CA 19-9 düzeyi-25 olarak rapor edildi.

Sonuç: Cerrahi şansı olmayan, tümörün vücuda yayıldığı ve kemoterapinin yanıt vermediği somatostatin reseptörü pozitif nöroendokrin tümörlü hastalar için bu tedavi kayda değer niteliktedir.

P8- HEMODİYALİZE GİREN METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE ENZALUTAMİD DENEYİMİ

Özge Kama Başcı¹, Ferhat Ekinci², Cumali Çelik², Atike Pınar Erdoğan², Ahmet Dirican², Gamze Göksel²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, ²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD

Amaç: Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), serum testosteron düzeyi kastrasyon seviyesinde (<50 ng/dl) olmasına rağmen, yükselen serum prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri veya görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilen progresif hastalık olarak tanımlanmaktadır. KDPK'de tedavi, hastada semptom ve metastaz varlığı, dozetaksel tedavi öyküsü ve hastanın performans durumuna göre değişmektedir. Enzalutamid, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tedavisinde ilk basamakta kullanılan tedaviler arasında yer alan androjen reseptör blokörüdür. En sık görülen yan etkileri hipertansiyon, artralji, yorgunluk ve diyaredir. Son dönem böbrek yetmezliğinde ve hemodiyaliz hastalarında kullanımı ve doz azaltımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada hemodiyalize giren ve enzalutamid alan metastatik KDPK tanılı hasta sunduk.

Bulgu: 76 yaş erkek hasta 8 yıl önce prostat kanseri tanısı alarak goserelin ve bikalutamid tedavileri ile izlenmiş. 3 yıl önce bacaklara vuran bel ağrısı ile polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde nefrolitiazise sekonder bilateral grade 2 hidronefroz ile takip edildiği ve postrenal aby zemininde kbh geliştiği öğrenildi. Fizik bakıda patolojik muayene bulgusu saptanmadı. Laboratuvarında PSA: 19 ng/mL, BUN: 100 mg/dL, kreatinin: 2.41 mg/dL, GFR:25.6, olarak saptandı. Kemik sintigrafisinde; her iki omuz eklemine, sol humerus üst ve orta kesiminde, tüm vertebral kolon boyunca, her iki hemitoraks kostalarında multiple, sol sakroiliak ekleme, sağ iliak kanatta, sağ femur 1/3 üst kesiminde yoğun, sol femur 1/3 üst kesiminde ve orta kesiminde fokal tc-99m MDP tutulumu izlendi. Batın MRG'de; iliak bölge ve obturator fossa düzeyinde multipl patolojik özellikte lenf nodları, prostat sağ posterior kesimde yaklaşık 2,5 cm boyutunda ve santral kesim sol ağırlıklı 2 cm boyutunda belirgin kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonları görüldü. Hastaya başlanan dozetaksel (75 mg/m²) tedavisi sonrası PSA değeri: 3.3 ng/mL'ye geriledi. Kemoterapiden 1 yıl sonra anüri, metabolik asidoz, kreatinin progresyonu gelişen hasta acil hemodiyaliz (HD) sonrası haftada 2 gün rutin HD programına alındı. PSA: 6.2 ng/ml'ye yükseldi. Kemoterapi sonrası çekilen yeni kemik sintigrafisinde dozetaksel öncesi ile kıyaslandığında lezyonlarda progresyon görüldü. Başlanan 2. basamak enzalutamid (160 mg/gün) sonrası PSA değeri 3.1 ng/ml'ye kadar gerileyen hastanın kemik sintigrafileri stabil yanıtı olarak değerlendirildi. Hastada ilaca bağlı yan etki gelişmedi.

Sonuç: Son dönem böbrek yetmezliği ve HD hastalarında enzalutamid kullanımı kontrendike olmamakla birlikte bu konuda yeterli veri ve çalışma olmaması nedeniyle netlik kazanmamış bir durumdur. İlk olarak 2018'de yayınlanan bir olgu sunumunda, hastada toksik etki gözlenmemiş, ilaçta doz redüksiyonuna gidilmemiş ve hasta başarı ile tedavi edilmiştir. Olgumuzda da hipertansiyon, diyare, artralji gibi yan etkilerin olmaması, toksisiteye rastlanmaması, PSA regresyonu ve bir yıl boyunca stabil yanıtı seyretmesi nedeniyle doz redüksiyonu yapılmamıştır. Enzalutamid gibi yeni tedavi ajanları, hemodiyalize giren ve son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda multidisipliner olarak değerlendirilmesi ve izlenmesi gereken güncel çalışmalarla kullanım sıklığı artabilecek ilaçlardır.

P9- RENAL HÜCRELİ KARSİNOM NÜKSÜNDE GERÇEK SUÇLU ADALİMUMAB MI?

Aykut Karabaş¹, Ferhat Ekinci¹, Cumali Çelik¹, Atike Pınar Erdoğan¹, Ahmet Dirican¹, Gamze Göksel¹

¹Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları

Amaç : Crohn hastalığı (CrH), gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar herhangi bir bölümünü potansiyel olarak etkileyen kronik tekrarlayan inflamatuvar bağırsak hastalığıdır. Anti-tümör nekroz faktörü olan adalimumab kullanımı, CrH 'nda etkili olduğu gösterilmiş önemli ilaçlardan birisidir. Bununla birlikte yan etki profili oldukça geniştir. Son zamanlarda, öncelikle lenfomalar ve diğer solid maligniteler ile de çeşitli anti-TNF-alfa ilaçlarının ilişkisini bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu olgu sunumunda adalimumab kullanımını takiben renal hücreli karsinom (RHK) nüksü gelişen hastamızı sunmak istedik.

Bulgu: CrH tanılı 68 yaşında erkek hasta budesonid, azotiopürin, mesalazin tedavileri ile gastroenteroloji tarafından uzun yıllar takip ve tedavi edilmiş. Hastanın rutin yapılan görüntülemelerinde sağ böbrekte kitle saptanması üzerine yapılan tru-cut biyopsisi RHK olarak sonuçlanan hastaya sağ radikal nefrektomi uygulanmış ve erken evre RHK tanısı ile takibe alınmış. Bu esnada CrH alevlenen ve remisyona sağlanamayan hastanın tedavisi Adalimumab ile devam edilmiş. Adalimumab altında tarafımızca RHK açısından yapılan takiplerde yapılan görüntülemelerinde radyolojik olarak nüks saptandı. Hastaya Sunitinib tedavisi planlandı.

Sonuç: Crohn hastalığı, yüksek oranda kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Anti TNF-alfa ilaçları ile bu hastalık önemli klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak remisyona girebilmektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların diğer Anti TNF-alfa ilaç kullanımında ve yine vakamızda da olduğu gibi çeşitli malignitelerin riskini arttırdığı bilinmektedir. TNF-alfa, anti-tümör aktivitesine sahip bir sitokindir. Bu etkisi yüksek düzeyde TNF-alfa'nın T hücreleri aracılığıyla bağışıklığı ve kan damarlarının seçici yıkımını tetikleyerek belirgin bir anti kanser aktivitesine sahip olabileceği ile açıklanmaktadır. Düşük seviyelerde TNF-alfa ise doğrudan ve/veya başka bir sitokin, metaloproteinaz ve kemokin ağı aracılığıyla kanser, tümör büyümesi ve metastaz gelişimine önemli katkıda bulunur. Anti TNF ilaçlarda da doğal olarak düşük TNF alfa düzeyi elde edilerek bu sonuç görülebilmektedir. Son yıllarda, anti-TNF alfa ilaçlarının kullanımı ile malignite arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma da yayınlanmaktadır. Bunlardan biri Stone ve ark.'nın çalışmasında etanercept ile yüksek oranda solid malignite oluşumu ve bu malignitelerden birinin RHK olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki kuşkusuz bu yeni ilaçların güvenilirliği için daha fazla zaman geçmesi ve malignite ile ilişkisinin daha iyi gösterilebilmesi için daha çok araştırmanın yapılması ile daha iyi aydınlatılacaktır.

P10- RENAL HÜCRELİ KARSİNOM TANILI 5. HAT TEDAVİSİ İLE YANITLI İZLENEN OLGU SUNUMU

Işıl Kurban¹, Ferhat Ekinci¹, Cumali Çelik¹, Atike Pinar Erdoğan¹, Ahmet Dirican¹, Gamze Göksel¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi

Amaç : Renal hücreli karsinom (RHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturur. Günümüzde RHK'lerin yarıya yakını tesadüfen saptanmaktadır. RHK'ler kemoterapi ve radyoterapiye dirençli oldukları için, nefrektomi tek küratif tedavidir. Hedefe yönelik tedaviler ile son yıllarda RHK'un gidişatında olumlu ilerlemeler olmaktadır. Hastamız RHK'de en etkin ilk sıra tedaviler ile erken progresyon yaşarken 5. Sıra verilen sorafenib ile yanıtı olması nedeniyle sunmak istedik.

Bulgu: 43 yaşında erkek hasta 5 yıl önce sağ yan ağrısı ve hematüri şikayetleri ile başvurduğu üroloji kliniğinde RHK tanısı konmuş. Hastaya sağ radikal nefrektomi uygulanmış ve patolojisi; berrak hücreli karsinom, ve tümör çapı 19cm olarak raporlanmış. Evreleme amaçlı çekilen PET BT' de karaciğer ve kemik lezyonları saptanması üzerine sunitinib başlandı. 1yıl sonra çekilen Pet BT' de progresyon gelişen hastada 2.basamak aksitinib tedavisi verildi. Toplam 10 ay verilen tedavi sonrası progresyon gelişen hastada 3.basamak Everolimus'a geçildi. 3.ayda progresyon gelişmesi üzerine hastada 4.basamak Nivolumab tedavisine başlandı. Ancak nivolumab ile 3. ayda psodoprogresyon, 6. ayda ise konfirme edilmiş progresyon saptandı. Sonrasında 5.basamak Sorafenib tedavisi planlandı 3 ay sonra çekilen Pet BT' de kısmi regresyon ile uyumlu sonuçlandı. Hasta sorafenible klinik ve laboratuvar olarak yanıtı izlendi.

Sonuç: Sorafenib bir oral multikinaz inhibitörü olup Raf-1, serin/treonin kinaz, BRAF, VEBFR-2, PDBF, FLT-3 ve c-KIT'e karşı aktivitesi olan bir moleküldür. 2007 yılında yayımlanan randomize çift kör plasebo ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada ilk hat tedavi ile progrese olanlarda 2. Hatta progresyonsuz sağkalımı uzattığı saptanmış. Sorafenib kolunda PFS 5.5ay, plasebo kolunda ise 2.8 ay olarak saptanmış. RHK'da ilk hatta kullanılan sunitinib veya pazopanib sonrası endikasyonu mevcut. Ancak sonraki hatlarda daha etkin olan tedaviler verilmesinden dolayı sorafenib hastamıza ancak 5. hat olarak verilebildi. Yaptığımız literatür taramasında çoklu basamak tedavi alıp sorafenib verilen ve yanıt alınan olgu sunumlarına rastlanmadı.

P11- DOSETAKSEL – GEMSTABİN TEDAVİSİ İLE TAM YANITLI METASTATİK ANJİOSARKOMLU OLGU SUNUMU

Cumali Çelik¹, Ferhat Ekinci¹, Atike Pınar Erdoğan¹, Ahmet Dirican¹, Gamze Göksel¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Sarkomlar bütün kanserlerin yaklaşık olarak % 1 nı oluştururken orijin aldıkları doku histolojisine göre adlandırılırlar. Angiosarkomlar kan damarları veya lenfatik sistemden köken olmasına göre hemangiosarkom veya lenfanjiosarkom diye ikiye ayrılır. Spesifik sarkomlar tanımlanmış etkenlere maruziyet sonucu yada altta yatan hastalığa bağlı olarak açığa çıkmaktadır. Sarkomlar onkolojide tedavisi zor bir hastalık grubudur. Primer lezyonların tedavilerinde multidisipliner yaklaşım gerekli iken adjuvan kemoterapi ile 10 yılda yaklaşık % 10 hastalıksız sağkalım elde edilir. Sarkomların ilk basamak tedavisinde doksorubisin (A) ve ifosfamid(C) bazlı rejimler efektif bir seçenek olarak sınırlı kaldığı için daha fazla ilaç kombinasyonu seçeneklerine ihtiyaç vardır. Bazı hastalar komorbiditeleri nedeni ilk hat AC için uygun olmayabilir. Burada metastatik bir extremite anjiosarkomunda gemitabin ve dosetaksel kombinasyon tedavisi sonunda tam yanıt alınan olgu sunulmaktadır.

Bulgu: 73 yaşında erkek hasta üç ay önce sol bacakta ağrı olması üzerine başvurduğu ortopedi kliniğinde görüntülemeler sonucu izlenen kitleden yapılan biyopsi ile anjiosarkom tanısı konularak sol dizüstü amputasyonu yapılmış. Operasyon sırasında proximal femura ekstrakorporal radyoterapi ve ardından proximal femur başı 10 dakika kadar gemitabinli serum fizyolojik içinde bekletilmiş. Post op tarafımıza yönlendirilen hastaya evreleme amaçlı çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET)'sinde (figüre. 1) akciğer ve mediastende yaygın tutulumlar raporlanmış. Hasta metastatik anjiosarkom olarak değerlendirilerek tedavi olarak gemitabin (1000 mgr/m² D1-D8) ve dosetaksel (75 mgr/ m²) 21 günde bir olmak üzere toplam 9 kür ve kemik metastazları nedeniyle 3 ayda bir zoledronik asit verildi. Her 3 kür sonrası yapılan ara değerlendirmelerde hastalık stabil seyrederken verilen 9. kür KT den sonra çekilen PET BT'de metastaz saptanmadığı görüldü ve tam yanıt olarak değerlendirildi

Sonuç: Sarkomlarda performans durumu iyi olan hastalara standart birinci basamak tedavi olarak ifosfamid ve doxorubisin önerilmesine rağmen bu hastalarda yanıt oranı %17 ile %65 civarında kalmaktadır. Sadece bazı küçük serilerde %60'lara ulaştığı raporlanmış. Bizim hastamızın ileri yaş, kardiyovasküler hastalık ve performans düşüklüğü nedenlerinden dolayı ifosfamid adriamisin kombinasyonu verilemedi. Gemitabine-dosetaksel (GD) kombinasyonun'un birinci basamakta önerilen tedaviyle kıyaslandığında daha az etkin ancak daha az toksik olduğu bilinmektedir. GD kombine tedavisinin daha önce farklı sarkomlarda gösterilen yanıt oranları % 43 ile %37 arasında değişmekte iken bizim vakamızda uyguladığımız standart doz ile metastatik hastada tam yanıt elde edilmiştir.

P12- OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA TANILI EPİTELOİD HEMANJİOENDOTELYOMA HASTASINDA BEVASİZUMAB DENEYİMİ

Ferhat Ekinçi¹, Cumali Çelik¹, Atike Pınar Erdoğan¹, Ahmet Dirican¹, Gamze Göksel¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Epiteloid Hemanjioendotelyoma (EHE) etyolojisi tam olarak aydınlatılamayan ve damarlardan köken alan nadir görülen tümördür. Erişkin kadınlarda ve lokalizasyon olarak daha çok yumuşak doku, akciğer ve karaciğerde prezente olur. Malignite potansiyeli patolojik biyopsi örneği ile tam predikte edilemez. Bunun için hastamızda da olduğu gibi klinik ve radyolojik verilerle değerlendirilmesi gerekir. Radyolojik görünümü malign düşündürmesi ve klinik semptom olması nedeniyle malign EHE olarak karar verilen hastamıza sınırlı tedavi seçenekleri olması nedeniyle bevasizumab başladık. Stabil yanıt aldığımız olgumuzu nadir görülmesi ve klinik tecrübenin az olması nedeniyle paylaşmak istedik.

Bulgu: 54 yaşında kadın hasta osteogenesis imperfekta ve bipolar tanıları olup karaciğerde farkedilen kitleden yapılan biopsi ile EHE tanısı konularak tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın batin görüntülemesinde subkapsüler yerleşimli 4x3 cm boyuta ulaşan, tüm serilerde hipodens, kontrast tutulumu gösteren, solid lezyonlar izlenmiş ve metastaz taraması açısından ek odak bulunamamış. Hasta karaciğer orjinli EHE olarak kabul edilerek literatür ışığında endikasyon dışı onay alınarak yüksek doz bevasizumab (15 mg/kg 21 günde bir) başlandı. Toplam 3 kür sonra yapılan görüntülemesinde izlenen lezyonların stabil seyrettiği raporlandı. Hastanın tedavisine devam edildi.

Sonuç: Epiteloid hemanjioendotelyoma, yumuşak doku ve organları tutan damar kaynaklı çok nadir görülen, bu nedenle tedavisi ve prognozu henüz tam olarak bilinmeyen bir tümördür. Yine nadir görülmesi ve kontrollü takip programları oluşturulamaması nedeniyle prognoz hakkında kesin veriler elde edilememiştir. 2013 yılında yapılan çok merkezli 32 hastalık unrezektable EHE ve anjiosarkom hastasında yüksek doz bevasizumab tedavisi çalışılmış. 2 EHE hastasında parsiyel yanıt izlenirken 4'ünde hastamızda da olduğu gibi stabil yanıt alınmış. Ancak stabil yanıtli hastaların progresyona kadar geçen zaman 26 hafta kadar oldukça iyi bir süre olarak raporlanmış. Literatürde diğer kemoterapi ajanları, radyoterapi gibi lokal tedaviler ve karaciğer nakline kadar birçok yöntem hakkında yayınlanmış vaka deneyimleri bulunmaktadır. Hastamızın aynı zamanda osteogenesis imperfekta gibi yaşam kalitesini ve fiziki postürü oldukça olumsuz etkileyen bir hastalığı ve bipolar bozukluğu mevcut idi. Bu yüzden yüksek bevasizumab tedavisinde karar kılındı. Ancak bevasizumab hastamızda da görüldüğü gibi lokal tedavilere uygun olmayan hastalarda iyi tolere edilen güvenli bir seçenek olarak akılda bulundurulması gerekir.

P13- İLERİ GASTRİK KANSER İÇİN ÜÇÜNCÜ BASAMAK TEDAVİ OLARAK İRİNOTEKAN MONOTERAPİSİNİN UGT1A1 GEN POLİMORFİZMİ İLE GÜVENLİĞİ VE ETKİNLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Zeyneb Allahverdiyeva¹, Leylakhanim Melikova², Sebine Mehdizade², Elnure Qasimova¹, Dadash Allahverdiyev²

¹Merkezi Klinika, ²Milli Onkoloji Merkez

Amaç : Irinotekan karboksilesterazlar ile 7-etil-10-hidroksi-kamptotesine (SN-38) hidrolize edilir ve bu aktif metabolit SN-38, DNA replikasyonu ve transkripsiyonunun inhibisyonuna yol açan topoizomera- zı inhibe eder. Bununla birlikte, klinik uygulamada irinotekan bazen nötro- peni ve gecikmiş başlangıçlı di- yare gibi ciddi advers olaylara neden olur. Bununla birlikte, ilerlemiş mide kanserli hastalarda UGT1A1 * 6 / * 28 polimorfizmleri ile irinotekanın neden olduğu toksisite ve etkinlik arasındaki ilişkiler hakkında az sayıda rapor bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ileri gastrik kanser için üçüncü basamak kemoterapi olarak UGT1A1 %100 homozigot wild tip hastaların, UGT1A1 %100 homozigot mutant tip hastalarla kıyaslamada , sadece irinotekanın güvenliği ve etkinliği arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem : Hastanemizde, 2017-2019 yıllarda, farklı zamanlarda 1950-1955 doğumlu, II kan grubu, ileri mide kanseri için, Homozigot Wild tip bulunan 8 hasta ve Homozigot mutant tip bulunan 4 hasta Irinotekan bazlı kemoterapi ile tedavi edildi. Elde edilen, iyi yanıtın Homozigot Wild tip ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgu: Bu çalışma için ana seçim kriterleri şöyledi: histolojik olarak doğrulanmış gastrik adenokarsinom, rezeke edilen ve tekrarlayan hastalık, hem adjuvan kemoterapinin son dozundan 24 hafta sonra nüks de dahil olmak üzere floropirimidin içeren birinci basamak kemoterapiye dirençli ve taksan içeren ikinci basamak kemoterapiye (paklitaksel, veya dosetaksel) dirençli , 1950-1955 doğumlu, II kan grubu, (ECOG) performans durumu (PS) 0 ila 2, yeterli kemik iliği, hepatik ve böbrek fonksiyonu, eşzamanlı aktif malignite yok ve ciddi komplikasyon yok. Homozigot Wild tip bulunan hastaların 5-de anastomoz bileşkesinde rezidual tümörün olduğu, diğer 3 hastada farklı zamanlarda Asit, Peritoneal karsinomatozis rast gelindiği görüldü. Homozigot mutant tip bulunan 4 hastada ise yalnız Asit, Peritoneal karsinomatozis bulguları aşkar edildi. Tedavi standart bir rejim olarak, 150 mg / m²'lik bir dozda irinotekan her 2 haftada bir intravenöz olarak uygulandı. Tedavi, hastalığın ilerlemesi, kabul edilemez toksisite veya hastanın reddi oluncaya kadar tekrarlandı. Başlangıç dozu dahil olmak üzere irinotekanın doz modifikasyonları ve tedavi gecikmeleri, hastanın genel durumuna, organ fonksiyonuna, hematolojik veya hematolojik olmayan toksisitelerin şiddetine ve UGT1A1 genotipine göre doktorun takdirine göre kararlaştırıldı. Genel olarak, derece 2 nötro- peni, derece 3 veya daha yüksek ateşli nötro- peni ve kabul edilemez derece 2 veya daha yüksek ishal, bulantı ve anoreksi meydana geldiğinde doz azaltılmıştır. Hastaların hepsinde 3 ay sonra çekilen , Endoskopi ve PET\CT değerlendirilmesinde, Homozigot Wild tip bulunan hastalarda rezidual tümörün olmadığı, aynı zamanda Asit ve Peritoneal karsinomatozis rastlanmadığı olarak rapor edilmiştir. Diğer UGT1A1 %100 homozigot mutant tip bulunan 4 hasta için Irinotekan tedavisine iyi yanıt göstermediyi radyolojik ve klinik olarak kayd edildiği için Irinotekan tedavisi bu hastalarda durdurulmuştur.

Sonuç : Özetle, bu çalışma UGT1A1 %100 homozigot wild tip genotipi olan , üçüncü hat ortamında Irinotekan monoterapisi alan ileri gastrik kanserli hastaların UGT1A1 %100 homozigot mutant tip hastalarla kıyaslamada daha iyi yanıt gösterdiği , kayda değer niteliktedir.

P14- AKCİĞER KANSERİNDE LİPKALİN-2 EXPRESYONUNUN PROGNOSTİK DEĞERİ

Serhat Ahçı¹, Yalçın Çırak¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp fakültesi

Amaç: Son yıllarda lipokalin -2 ekspresyonunun tümör metastaz ve invazyonu kolaylaştırabileceği ve bir çok kanser türünde kötü prognozla ilişkili olabileceğine yönelik yayınlar mevcuttur. Bununla birlikte kanser prognozunu iyileştirebileceği şeklinde çelişkili bildirilerde yapılmıştır. Biz çalışmamızda akciğer adenokarsinom tanısı ile kemoterapi tedavis alan hastalarda Lipokalin- 2 ekspresyon düzeyi ile progresyonsuz sağkalım(PFS) ve genel sağkalım (OS) ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Klinik sonuçları pemetreksed tedavisi sonrası takip edilen 23 metastatik akciğer kanseri tanılı hastanın Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi ve Çanakkale Devlet Hastanesi patoloji arşivinde saklanan parafin bloklarını imminohistokimyasal yöntemle lipokalin -2 ekspresyonu için retrospektif olarak değerlendirdik. Pozitif ve negatif ekspresyon düzeyine sahip grupların OS ve PFS için Kaplan Meier eğrilerini oluşturarak log- rank test ile karşılaştırdık.

Bulgu: 23 hastanın 14'ünde (%60) lipokalin-2 pozitif saptandı. Pozitif grupta median PFS 7,5 ay iken negatif grupta median PFS 4,3 ay bulundu (log rank test $p=0,043$), OS karşılaştırmasında ise pozitif grupta median OS 25,9 aya karşılık negatif grupta 17,3 ay bulundu ($p=0,16$) genel sağkalım karşılaştırmasında lipokalin -2 yüksek eksprese eden tümörlü hastalar daha uzun genel sağkalım göstermele birlikte istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşamadı.

Sonuç: Lipokalin 2- fazla eksprese eden tümörlerde PFS anlamlı şekilde daha uzun bulundu. OS ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte numerik olarak daha uzun bulundu. Bu sonuçlarımız, akciğer kanserinde lipokalin-2 ekspresyonunun prognostik bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

P15- MULTİPLE MYELOMU TAKLİT EDEN METAPLASTİK MEME KANSERİ OLGUSU

Yalçın Çırak¹, Lokman Koral¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp fakültesi

Amaç: Klinik radyolojik ve labaratuvar bulguları multiple myelomu taklit eden metaplastik meme kanseri olgusunu ilginç prezentasyonu ve oldukça nadir görülmesi nedeniyle poster sunumu olarak hazırlamayı planladık.

Yöntem: Bel ağrısı nedeniyle değerlendirilen 68 yaşında kadın hastada lomber manyetik rezonans (MR)görüntüleme L1 vertabrada patolojik fraktür ve metastaz düşündüren litik lezyonlar saptanması üzerine primer odak araştırmak için PET/BT çekilmiş.PET/BT de kranial kemiklerde,vertebral kolonda,sağ skapulada,sol humerusta,sternumda,kostalarda pelvik kemiklerde,sağ femurda izlenen litik lezyonlarda artmış FDG (SUVmax19,65) tutulumu izlendi. Ayrıca sağ 3. kostayı destrükte eden 54x40 mm yoğun FDG tutan lezyon saptandı.Sediamtasyon yüksekliği, kranium dahil yağın litik lezyonlar ve torask duvarında kitlesi olan hastada öncelikle extramedüler yayımlı multiple myelom ve primer kemik tümörleri (osteosarkom,kondrosarkom) düşünüldü.

Bulgu: Kesin tanı için toraks duvarı ve akciğer wedge rezeksiyon uygulandı. Patolojik değerlendirmesinde alveolar patern ve solid tabakalar oluşturan tümör hücrelerine eşlik eden osteoklast tipi dev hücreler yanısıra, osteoblastik aktivite içeren lameller kemik dokuları saptandı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede mezotelin,vimentin,TTF-1, ER,PR negatif bulundu. Mevcut bulgular ışığında patoloji raporu "metaplastik karsinom" ile uyumlu şeklinde raporlandı. Meme ultrasonografik incelemesinde sağ meme de 8x5,5 mm çapında BRADS katogori 4B lezyon izlendi. Metaplastik meme karsinomları çok nadir görülen kötü prognostik özelliklere sahip, genelde lenf nodu metastazı yapmayan ve triple negatif moleküler özellikler gösterme eğiliminde olup kemoetrapı cevapları düşük tümörlerdir.

Sonuç: Tanı sonrası femur fraktürü gelişen ve performas skoru kötü olan hasta zoledronik asit tedavisi ile birlikte palaytif izleme alındı.Kranial kmikleri de içine alan yaygın litik kemik lezyonları ile prezente olan, multiple myelom tanı kriterlerini karşılamayan yaşlı hastalarada metaplastik meme kanserinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

P16- OVERİN MATÜR KİSTİK TERATOMU ZEMİNİDE GELİŞMİŞ METASTATİK MALİĞN MELANOM OLGUSU

Yalçın Çırak¹, Lokman Koral¹

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp fakültesi

Amaç: Matür kistik teratomdan maliğn transformasyon nadir (%0,2-1,8) görülmekle birlikte overden kaynaklanan primer maliğn melanom çok daha nadir görülen bir durumdur. Şu ana kadar literatürde 36 olgu tanımlanmıştır. Biz burada 74 yaşında overin matür teratomu zemininde gelişmiş primer metastatik maliğn melanom olgusunun klinik özellikleri ve tedavi sürecin özetlemeyi amaçladık.

Yöntem: 2017 yılı ekim ayında dış merkezde over ca tanısı ile total abdominal hsierektomi ve bilateral salpingooferektimi, batin duvarı kitle eksizyonu, rektum duvarı kitle eksizyonu geçiren hasta, overin matür teratomu zeminde gelişmiş primer maliğn melanom patoloji raporu ile kliniğimize başvurdu.

Bulgu: Evreleme amaçlı çekilen PET/BT de mediastinal, sağ hiler metastaz olarak değerlendirilen lenf nodları ve karaciğerde 24 mm çaplı bir adet metastataz saptandı. Adneksiyel alanda rezidüel kitle saptanmadı. Metastatik maliğn melanom tanılı hastada B-RAF mutasyonu saptanmadı. Hastaya temazolamid kemoetrapisi başlandı. 3. kür sonunda parsiyel cevap alınan hastada 5. kürden sonra progresyon saptandı ve nivolumab başlandı. 3 aylık tedavi sonrası PET /BT ile yapılan cevap değerlendirmesinde progresyon mevcuttu ve hastaya haftalık paklitaksel + karboplatin kombinasyonu başlandı. 7. haftada platin alerjisinden dolayı tek ajan paklitaksel ile tedaviye devam edildi. 3. aydaki cevap değerlendirmesinde tekrar progresyon saptanan hasta palyatif izleme alındı.

Sonuç: Ekstrakutanöz doku ve organlardan kaynaklanan maliğn melanom prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir. Çok nadir görüldükleri için standar tedavi yaklaşımları bilinmemektedir. Over dokusu melanosit içermediği için, ünilateral teraton varlığı ve başka primer olabilecek oadğin bulunmaması tanı için gereklidir. Şu ana kadar bildirilen 36 vakanın 15 tanesi Figo ever1A1 ve 1A2 gibi erken evreler olmasına rağmen ilk 2 yılda ex olmuştur. Bildirilen metastatik vakaların hepsi kemoterapi ile izlenmiş olup immün checkpoint inhibitörlerinin kullanıldığı ilk vaka bizim vakamız olmuştur.

P17- OLASILIKLA ROTHMUND-THOMSON SENDROMU DÜŞÜNÜLEN VE OSTEOSARKOM İLE PREZENTE OLAN OLGU SUNUMU

Cansu Arıca¹, Ferhat Ekinci², Cumali Çelik², Ahmet Dirican², Atike Pınar Erdoğan², Gamze Göksel²

¹Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları, ²Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

Amaç: Osteosarkomlar iskelet sisteminden köken alan ve genellikle çocuklukta ve ergenlik döneminde ortaya çıkan malign tümörlerdir. Her yaşta görülebilmekle beraber ilk iki dekada tepe yapar. Sıklıkla adolesanların bir hastalığıdır. Dördüncü dekadan itibaren özellikle sekonder osteosarkom olarak Paget hastalığı, kemik nekrozu ve irradyasyona bağlı olarak göreceli bir artış görülür. Nadir bir tümör olup her yıl bir milyon nüfusta ortalama 2–3 yeni olgu görülür. Erkek kadın oranı 1,5:1'dir. Bunun yanı sıra osteosarkom, hastamızda da olduğu gibi genetik hastalıklar ile ilişkili olabilir. Bunlar; Retinoblastom, LiFraumeni, Paget hastalığı, Rothmund Thomson sendromu, Werner sendromu, Bloom sendromu, Diamond-Blackfan sendromu. Burada osteosarkom ile prezente olan mental retardasyonu, hiperfajisi, malar raşı bulunan ve olasılıkla Rothmund-Thomson Sendromu düşünülen bir hasta sunulacaktır.

Bulgu: 34 yaşında erkek hasta, bilinen 10 yıldır hipertansiyon ve glokom komorbiditeleri mevcut olup doğuştan itibaren mental retarde olduğu öğrenildi. Hastamızın 165 kg ağırlığında ve 178 cm boyunda ve morbid obez olduğu görüldü. Babaannede endometrium kanseri, dedede larinks kanseri anneannede pankreas kanseri öyküsü mevcut. 4 ay önce başlayan sağ kalçada ağrı, yürüme güçlüğü şikayetleri ile ortopedi polikliniğine başvurmuş. Çekilen pelvik BT'de sağ iliak kanattan başlayıp gluteal kas gruplarına invazyon gösteren 20x18 cm osteosarkom lehine değerlendirilen kitle ve akciğer tomografisinde metastatik odaklar saptanmış. Yapılan biyopsi osteosarkom olarak sonuçlanmış. Metastatik osteosarkom tanısı ile Onkoloji Kliniğinde yatırılarak tedavi planlandı. Sistem muayeneleri olağan saptanan morbid obez hastanın deri muayenesinde sırtta yaygın cafe au lait lekeleri yüzde malar raş görüldü. Gözde nistagmus ve glokomu mevcuttu. Metastatik osteosarkom tanısı ile hastaya ilk kür doxorubisin-sisplatin verildi. Mental retarde, hiperfaji, morbid obez, malar raş, mikro penis ve aynı zamanda erişkin çağa kadar tanısı geçiken osteosarkom ile prezente olan hasta fenotip olarak Rothmund-Thomson sendromu (RTS) düşünüldü. Ancak henüz genetik analizi sonuçlanmadı. Anne babanın akraba evliliği olmadığı diğer 1 kardeşinin de sağlıklı olduğu öğrenildi. İzlemde derin ven trombozu gelişen hasta medikal tedavisi düzenlenerek eksterne edildi.

Sonuç: Otozomal resesif kalıtılan genodermatoz RTS poikilodermatik raş ile karakterize osteosarkom ve kutanöz epitelial neoplazma ile prezente olabilen bir hastalıktır. Yaşamın genellikle 3-6 ayında başlamakta ve deri başta olmak üzere sistemik tutulumla seyretmektedir. Yanaklarda kızarıklıkla başlayan döküntü zamanla kollara ve bacaklara yayılarak cilt üzerinde atrofi, cilt renginde düzensizlik, telenjektazilere neden olur (poikiloderma). Seyrek saçlar, büyüme geriliği, diş ve tırnak anomalileri, bebeklik döneminde ishal ve kusma gibi belirtilerle prezente olur. Çocuklarda göz tutulumuna bağlı olarak katarakt, ekzoftalmus, glokom, korneal atrofi, retinal atrofi ve fotosensitivite görülebilir. RTS ve osteosarkom arasındaki ilişki ilk olarak 1978 yılında Tokunaga ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. İnsidansı bilinmemekle beraber dünya üzerinde yaklaşık 300 kadar olgu rapor edilmiştir. RTS'de RECQL4 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu gendeki mutasyonlar RTS'deki vakaların üçte ikisine neden olur. DNA'da genetik bilginin stabilizasyonuna ve gen kopyalanmasının onarımında rol oynayan bu genin mutasyonu ve aktivite kaybının RTS'deki klinik tabloya nasıl yol açtığı belirsizliğini korumaktadır. Burda geç tanı konmuş osteosarkomla prezente olan olası RTS düşünülen olguyu sunduk. RTS sendromunda literatür incelememizde olgumuzdaki gibi mental retardasyon, glokom ve obezite gibi bulgularla bildirilen yayınlar mevcuttur. Vakamızı nadir görülmesi ve geç prezentasyonu nedeniyle akılda bulundurulması gerektiğini vurgulamak için paylaşmaya değer bulduk

P18- DOSETAKSEL İLİŞKİLİ SİSTEMİK KAPİLLER LEAK SENDROMU GELİŞEN MEME KANSERİ OLGUSU

Sercan Ön¹, Evrican Zin Ceylan², Elvina Almuradova¹, Murat Karateke¹, Ulus Ali Şanlı¹, Bülent Karabulut¹

¹Ege Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD, ²Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Ana BD

Amaç: Kadınlarda en sık tanı alan ve kanser ölümünün önde gelen nedenlerinden olan meme kanserinin, gelişmekte olan ülkelerde batılı yaşam biçiminin benimsenmesi ve beklenen yaşam süresinin uzaması sonucu insidansı artmaktadır. Ülkemizde, diğer Avrupa ülkelerinden farklı olarak genç meme kanseri oranları yüksektir. Meme kanseri tedavisi cerrahi onkoloji, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji başta olmak üzere birçok multidisiplinin ortak yaklaşımını gerektirir. (1) Dosetaksel neoadjuvan, adjuvan ve metastatik meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olup tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonuyla antitümöral etki gösteren taksan grubu kemoterapötik bir ilaçtır. Dosetaksel periferik nöropati, nötropeni, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, cilt toksisitesi gibi yan etkilerin yanısıra sistemik kapiller leak sendromuna da neden olmaktadır. Nadir görülen bir durum olsa da hayatı tehdit edici olması nedeniyle gözden kaçırılmamalıdır. Bu hususa dikkat çekmek amacıyla takibimizdeki bir hastada gelişen sistemik (pulmoner) kapiller leak sendromunu vaka olarak hazırladık

Bulgu: 43 yaş kadın, opere nonmetastatik meme invaziv duktal karsinom (grade 2) tanılı hasta 4 kür Adriamisin/siklofosfamid sonrası 4 yıl hormon tedavi ile izlenmiştir. Hasta beş yıllık tedavisiz izlendikten sonra yapılan görüntülemelerde akciğer, plevra, toraks, kemik ve karaciğerde karsinom metastazı saptanması üzerine hastaya dosetaksel 75mg/m²/gün(100mg/gün)+karboplatin 350mg/gün+denosumab 120mg/gün tedavisi başlandı. Altı kür sonrası kontrol görüntülemelerde regresyon izlenmesi nedeniyle tedaviye devam edildi. Hastanın tedavisi sorunsuz şekilde ilerlerken onikinci kür öncesi nefes darlığı, kilosunda artış ve bacaklarda ödem tarifleyen hastanın yapılan görüntülemesinde kemik ve karaciğer metastazlarında tam yanıt, sağ plevrada kalınlaşma ve her iki akciğerde artmış plevral efüzyon izlenmiş olup dosetakselle bağlı sistemik kapiller leak sendromu olabileceği düşünülmüştür. Kalp yetmezliği ve enfeksiyon ekarte edildikten sonra hastaya metilprednisolon 1mg/kg olacak şekilde başlandı, diüretik tedavi verildi. Tedavinin ikinci gününde nefes darlığı gerileyen ve periferik ödeme kaybolan hastanın çekilen akciğer grafisinde de plevral efüzyonu belirgin olarak gerilemiştir.

Sonuç: Sistemik kapiller leak sendromu damar duvarı geçirgenliği artması sonucu plazma proteinlerinin intersistisyuma geçmesi neticesinde gelişir. Klinik tabloda ödem, hipotansiyon, hipoalbuminemi ve hemokonsantrasyon görülebilir. İdiopatik görülebileceği gibi, enfeksiyonlar, böcek ısırıkları ve ilaçlara bağlı da gelişebilir. En sık neden olan ilaçlar arasında onkolojik pratikte kullandığımız IL-2, imatinib, anti CD-22 monoklonal antikor ve dosetaksel sayılabilir. Dosetaksel tek ajan olarak veya diğer kemoterapötik ajanlar ile kombine olarak meme kanseri, mide kanseri, prostat kanseri gibi birçok solid organ tümörünün tedavisinde kullanılmaktadır. Dosetaksel tedavisinde hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati, nötropeni, sıvı retansiyonu, sistemik kapiller leak sendromu, pnömoni ve gastrointestinal komplikasyonlar gibi yan etkiler görülebilmektedir. Genellikle dosetaksel infüzyonu sonrası dispne ayırıcı tanısında taksanların indüklediği interstisyel pnömoni ve pulmoner opasitelerin eşlik ettiği periferik eosinofili ve pulmoner fibrozis bulunmaktadır. İnterstisyel pnömonide halsizlik, efor dispnesi, kuru öksürük ve ateş kliniği görülmektedir, HRCT taramaları tipik olarak buzlu cam opasiteleri olan veya olmayan yamalı veya dağınık şekillerde retiküler işaretlerde artış gösterir. Dosetakselin, gemsitabin veya radyasyon ile birlikte verildiği tedavilerde pulmoner toksisite olasılığı daha yüksektir. Dosetaksel infüzyonu sonrası gelişen nefes darlığı ayırıcı tanısında nadir görülen bir durum olsa da dosetaksel alırken periferik ödem, kilo artışı, nefes darlığı gelişen hastalar için dosetaksel

ilişkili sistemik kapiller leak sendromu akılda tutulmalıdır. Plazmanın masif ekstrasvazasyonu nedeniyle renal hasar, rabdomiyoliz, plevral efüzyon, perikardiyak efüzyon ve hipovolemik şok gibi hayatı tehdit edici komplikasyonlara neden olabilir. Sistemik kapiller leak sendromu insidansı dosetakselin kümülatif dozuyla ilişkilidir(periferel ödem başlangıcı için dosetaksel medyan kümülatif doz 480mg/m² doz aralığı 60-780mg/m² ve ortalama toplam doz 600 mg / m²). Tedavisi net olmamakla birlikte teofilin, terbutalin, streoid ve diüretiklerin yeri vardır. Sıvı tutulmasının ciddiyetini sınırlamak için günlük diüretiklerle erken tedavi ve dosetaksel uygulanmasından 24 saat önce başlanarak 3 gün boyunca 12 saat aralarla 8 mg deksametazon ile premedikasyonu önerilmektedir.

P19- STAUPRİMİDE VE DZNep AJAN KOMBİNASYONUNUN MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI ÜZERİNDE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çağlar Çelebi¹, Çağla Kayabaşı¹, Besra Özmen Yelken¹, Aycan Aşık¹, Röya Gasımlı¹, Tayfur¹, Sunde Yılmaz Süslüer¹, Tuğçe Balcı Okcanoğlu², Çığır Biray Avcı¹, Cumhuri Gündüz¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyoloji AD., ²Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

Amaç : Bu çalışmada NME2 nükleer lokalizasyon inhibitörü olan Stauprimid'in ve EZH2 inhibitörü olan DZNep kombinasyonunun lüminal A meme kanser hücre hattı MCF-7, triple negatif meme kanser hücre hattı MDA-MB-231 ve normal meme epiteli MCF-10A hücre hatları üzerindeki antiproliferatif ve sitotoksitesi etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma kapsamında lüminal A meme kanser hücre hattı MCF-7, triple negatif meme kanser hücre hattı MDA-MB-231, BCSC ve normal meme epiteli MCF-10A hücre hattı kullanıldı. Stauprimid DZNep ajanının hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri Gerçek Zamanlı Hücre Analiz Sistemi xCELLigence (RTCA-SP) sistemi ile belirlendi. Calculus yazılımında IC50 dozları saptandı.

Bulgu: Stauprimid'in 72. saatte MDA-MB-231 için IC50 2,74 µM, DZNep'in 182,75 µM, 1:1 oranındaki kombinasyonunun ED50 0,33 µM ve CI (kombinasyon indeksi) 0,134 güçlü sinerjizm, MCF-7 için 72. saatte Stauprimid IC50 2,07 µM, DZNep IC50 115,0 µM, 1:1 oranındaki kombinasyonunun ED50 1,37 µM ve CI 0,671 sinerjizm, MCF-10A için 72. saatte Stauprimid IC50 19,90 µM, DZNep 108,6 µM, 1:1 oranındaki kombinasyonunun ED50 7,90 µM ve CI 0,47 sinerjizm gösterdi.

Sonuç: Sağlıklı hücrelere zarar vermeden meme kanser hücrelerini hedefleme potansiyeli açısından umut vericidir. In vivo ve faz çalışmalarının ardından kullanılacak olan kombine teröpatik tedavilerde fayda sağlanacağı ön görülmektedir.

P20- PANC-1 HÜCRE HATTINDA RESVERATROLÜN NF-KB VE HTERT EKSPRESYONUNA BAĞLI TELOMERAZ AKTİVİTESİNE ETKİSİ

Büşra Bara¹, Fatma Zuhal Eroğlu¹

¹Ege Üni.Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji Anabilimdalı

Amaç: Pankreas Duktal Adenokarsinom hücre serisi PANC-1’de doğal bir bileşik olan Resveratrol’ün farklı konsantrasyonları farklı zaman dilimlerinde muamelesi sonrasında telomeraz ile ilişkili genler olan hTERT ve NF-KB gen ifadelerine mRNA düzeyinde etkisi ve pankreas kanseri gelişimindeki rolü incelenmiştir. Elde edilen sonuçlardan ; bu kanser tipinde, resveratrol ile telomeraz aktivitesi ilişkisinin kanser hücrelerinde sonsuz üreme yeteneğini etkileyen yeni bir tedavi yaklaşımında etkili olup olmayacağını araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Öncelikle çalışmamızda kullandığımız PANC-1 hücre hattı uygun koşullarda ve besiyerinde çoğaltılarak proliferasyon deneyi gerçekleştirildi. 96. Saatte WST-1 reaktifi kullanılarak gerçekleştirilen proliferasyon analizi ile saptadığımız 4.500 hücre sayısı sonucuyla sitotoksosite analizlerine devam edildi. Sitotoksosite analizleri için 96’lık well platelere her kuyucukta 100 ul’de 4,500 hücre olacak şekilde 3 tekrarlı deney kuruldu. Sonrasında 12, 25 ,50 ,75 ,100 ve 150 µM olarak Resveratrol’ün farklı konsantrasyonları eklenerek; 24, 48 ve 72 saatlerde WST-1 kullanılarak spektrofotometrik yöntemle hücre canlılık düzeyleri belirlendi ve IC50 dozu saptandı. Sitotoksosite sonucu saptadığımız doz aralıkları olan 60 µM,70 µM ve 80 µM konsantrasyonlarında resveratrol kullanılarak 6’lık wellerde, her kuyucukta 2 ml ortam içerisinde 500 bin hücre olacak şekilde 3 tekrarlı Wound healing deneyi kuruldu . 0 ,24 ,48 ,72. saatlerde hücre migrasyonunun doza ve zamana bağlı olan değişimlerinin görüntüleri kaydedildi. Bu bulgulardan elde edilen sonuçlara göre sonraki araştırmalar için; Resveratrol’ün 3 ayrı dozlarda verilmesinden 72 saat sonra ‘Total RNA Isolation Kit’ yardımıyla RNA izolasyonunun yapılması ardından elde edilen total RNA’lardan ‘GENECOPOEIA QP057 SureScript™ First-Strand cDNA Synthesis Kit’ ile cDNA sentezi gerçekleştirilmesi ve ardından LightCycler 480 real-time PCR (Roche) cihazında oluşturulan termal profil ile hTERT ve NF-KB gen ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi ve Annexin V yöntemi ile apoptotik etkisinin analiz edilmesi planlandı.

Bulgu: Sitotoksosite deneyi sonucunda, 72. saatte IC50 değeri 80.74 µM olarak hesaplandı. Bundan sonraki aşamada deneylere 60 µM,70 µM ve 80 µM olacak şekilde 3 ayrı konsantrasyonda devam edilmesine karar verildi. Kullandığımız hücre serisinde Resveratro’lün hücre migrasyonuna olan etkisini görmek için gerçekleştirdiğimiz Wound healing deneyinde, kontrole göre kıyaslandığında artan doz değerleriyle bağlantılı olarak belirgin bir bozulmuş hücre göç aktivitesi saptandı.

Sonuç: Plandığımız çalışma takvimi süresinde , Resveratrol için IC50 değerini belirleyerek PANC-1 hücre hattındaki sitotoksik etkisi gösterildi. Ayrıca kanser progresyonunu ve metastazı destekleyen hücre migrasyonunu önemli ölçüde baskıladığı belirlendi. Çalışmanın devamında yapılacak olan deneyler sonucunda; Resveratrol’ün, kanser hücrelerine sonsuz üreme yeteneği veren telomeraz enzimine olan etkisinin belirlenmesi ile pankreas kanseri üzerindeki etkilerinin daha anlaşılır kılınması ve yeni bir tedavi yaklaşımı olup olmayacağı düşüncesinin daha belirgin bir şekilde görüleceği düşünülmüştür.

P21- NADİR GÖRÜLEN KORDOMA TANILI BİR VAKANIN TEDAVİ DENEYİMİ**Sercan Ön¹,Sevgi Topçu¹,Elvina Almuradova¹,Murat Karateke¹,Ulus Ali Şanlı¹**¹Ege Ünivestesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Kordoma kemik dokunun embriyonel kalıntısı olan notokorddan kaynaklanan nadir görülen yavaş seyirli lokal agresif bir primer kemik tümördür. Tedavisi temel olarak lokal tedaviler olsa da metastatik hastalıkta veya opere edilemeyen vakalarda hedefe yönelik ajanlar kullanılmaktadır.Nadir görülmesi nedeniyle kliniğimizde takip ettiğimiz bir vakanın tedavi ve takip sürecini sunmak istedik.

Bulgu: 47 yaşında erkek hasta 2015 yılında yutma güçlüğü ve kilo kaybı şikayeti ile tetkik ediliyor. O dönem yapılan görüntülemesinde hipofarinks düzeyinde C3-4 vertebra hizasında paravertebral kitle saptanıyor. Yapılan biopsi neticesinde kordoma tanısı alan hasta opere edilmiş. Sonrasında radyoterapi verilmiş ve tedavisiz izleme alınmış.2017 yılında sağ mandibulaya doğru yayılım gösteren kas ve sinir invazyonu olan nüks kitle ile tekrar opere ediliyor. Ardından çekilen PET-BT torakal ve lomber vertebrada,karaciğerde metastatik lezyon mevcut. Nüks metastatik kordoma nedeniyle Mayıs 2018'de imatinib 400 mg verildi.Dört ay sonra kemik metastazlarında progresyon nedeniyle sunitinib 50 mg/gün başlandı. Sekiz ay sonra Haziran 2019'da yine kemik lezyonlarında progresyon nedeniyle Sorefenib 800 mg/gün başlandı. Bu esnada bakılan IHC INI1 normal olarak geliyor. Sorafenib ile yan etki gelişmesi nedeniyle Kasım 2019 da erlotinib 150 mg/gün başlandı.Erlotinib başlanması sonrasında üçüncü ay kontrolünde kemik ve karaciğer metastazları stabil seyretmekte olup hastanın takibine devam edilmektedir.

Sonuç: Kordoma primer kemik tümörlerinin %1 ila 4'ünü oluşturmakta olup çoğunlukla aksiyal iskeleti tutmaktadır.Genelde ileri yaşlarda görülmekte olup medyan yaşam ömrü yedi yıldır. Kafa tabanında mobil vertebrada ve sakrumda hemen hemen eşit oranda görülmektedir. Tutulum yerine ve invazyon derecesine göre klinik tablo değişmektedir. BT görüntülerinde kontrast tutan litik lezyonlar şeklinde görülürken, MRG'de değişik oranda kontrast tutması nedeniyle bal peteği şeklinde görünüm tipiktir. Patogeneizde 6. kromozom uzun kolunda T geni olarak adlandırılan ve embriyonik dönemde önemli olan Bracyruy proteinini kodlayan gende mutasyon mevcuttur. Ayrıca PI3K/AKT/mTOR yoluğu aktivasyonu, EGRF yoluğu aktivasyonu ve INI1 kaybı patogeneizde önemli bir yer tutar. Tedavisinde cerrahi ve radyoterapi temel yeri tutar ancak inoperable ve metastatik hastalıkta PDGFR,EGFR,VEGF ve mTOR inhibitörleri verilmektedir. Son dönem çalışmalarda immunoterapi ve INI1 kaybı olan hastalarda tazemetostat gibi moleküllerle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

P22- HİPERBİLÜRİBİNEMİSİ VE TIKANMA SARILIĞI OLAN METASTATİK MALİGN MELANOMA OLGUSU

Esra Karip¹, Burcu Bacak¹, N. Volkan Olgun¹, Bülent Çetin², S. Süreyya Şengül³

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad, ²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bd, ³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bd

Amaç: 64 yaşında yaygın metastatik hastalığı olan ve tanı anında tıkanma sarılığı ayrıca santral fasiyal paralizisi nedeniyle polikliniğimize başvuran olgu sunumunu tartışmaktır.

Yöntem : Hastaya sağ scapula üzerindeki kitleden yapılan eksizyonel biyopsi sonucu malign melanoma tanısı tanısı koyuldu.

Bulgu: Evreleme amaçlı pet bt çekildi. Çekilen pet bt de ağız tabanı, nazofarenksten başlayıp parotise ve bu lokalizasyondaki tüm kaslara infiltrate görünümünde, orta juguler alanda devam eden ve Alt juguler, supraklavikular, paratrakeal, prekarinal, hiler alanda çok sayıda hipermetabolik lenf nodları izlenmektedir. Bilateral aksillada , belirgini sağ akciğer üst lob anterior segmentte plevraya oturan 77x44 mm boyutlarındaki hipermetabolik kitlesel lezyon olmak üzere her iki akciğerde multiple hipermetabolik metastatik nodüler izlenmektedir. Mediastende ,asendan aort ile pulmoner kök arasında yaklaşık 24 mm çapta hipermetabolik nodüler lezyon, Her iki karaciğer lobunda, dalakta, pankreas korpus ve başında hipermetabolik metastatik lezyonlar izlenmektedir. En belirgini portal alanda yaklaşık 4 cm çapta , sol böbrek alt komşuluğunda psoas kası lokalizasyonunda santrali nekrotik yaklaşık 100x96 mm boyutlarındaki hipermetabolik kitle olmak üzere abdomen içinde çok sayıda hipermetabolik kitleler mevcuttur. 8. Torakal vertebra korpusunda spinal kanala doğru uzanım gösteren hipermetabolik lezyon mevcuttur. Anterior- posterior toraks duvarı kaslarında, her iki üst eksterimite kaslarında, abdomende en belirgini sağ lateralde yaklaşık 62 mm çapta cilt altı yağlı dokuya ekspansiyon gösteren hipermetabolik lezyon olmak üzere karın duvarı kaslarında, pelviste gluteal kaslar başta olmak üzere tüm kas dokularında, her iki alt ekstremitede kas dokularında ve cilt altı yağlı doku içinde çok sayıda hipermetabolik kitlesel lezyonlar saptandı. Hastanın yapılan biyokimyasal analizinde. Total bilirubin:11mg/dl direk bilirubin:7.27 mg/dl ldh:2484u/l ast:460 u/l alt:243u/l ggt:2663u/l alp:1802u/l. Tümörde braf mutasyonu pozitif olarak saptandı.

Sonuç: Hastanın BRAF ve MET inhibitörü başlandıktan kısa süre sonra laboratuvarında Bilürubin ve ldh seviyelerinde belirgin azalma ve fizik muayenesinde vücudunda olan metastatik kitlelerinde küçülerek kaybolma izlendi. Pet bt de eski lezyonlara göre tama yakın yanıt elde edildi. Metastatik malign melanomada tıkanma sarılığı olan ve bilürubinleri yüksek olan hastada BRAF ve MET inhibitörlerinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin gösterildiği olgudur.

P23- YM201636 ETKEN MADDESİNİN AKCİĞER KANSERİ HÜCRE SERİLERİNDE MALİGN TRANSFORMASYONA ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Eda Doğan¹, Zafer Yıldırım¹, Berrin Özdiğ², Hüseyin Aktuğ², Vildan Bozok Çetintaş¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD

Amaç: YM201636, hücre içi membran trafiğini düzenleyen fosfatidilinositol fosfat kinaz PIP5KIII (PIKfyve) enziminin güçlü bir inhibitörüdür. Bu çalışmada YM201636 etken maddesinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre serilerinin malignite potansiyellerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda Calu-1, H1299 ve HCC827 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre serileri kullanılmıştır. Hücrelerin malignite potansiyellerini değerlendirmek amacıyla hücre göçü ve ankoraj bağımsız büyümenin kantitasyonu yapılmıştır. Hücre göçünün analizi in vitro yara iyileşmesi analizi, koloni oluşumu ise Cytoselect 96-well cell transformation assay (Cell Biolabs) kiti kullanılarak yapılmıştır.

Bulgu: Hücre göçünün analizi için IC50 dozlarında YM201636 uygulanan hücrelerde 100 µl pipet ucu ile oluşturulan çizginin kapanması 24 ve 48 saat sonra görüntülenmiştir. Calu1 hücre serisinde yara iyileşmesi ve koloni oluşumu oranları azalmakla birlikte kontrole göre anlamlı farklılık göstermemiştir. YM201636 inhibitörü uygulanan H1299 hücre serisinde yara iyileşme yüzdesi ve koloni oluşturabilme oranları hem 24s hem 48s için anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.001$). YM201636 inhibitörünün en fazla etki ettiği HCC827 hücre serisinde koloni oluşumunun 10 ve 20 µM için sırasıyla %66 ve %87 azaldığı belirlenmiştir. HCC827 hücre serisinde yara iyileşme oranlarının da hem 24s hem 48s için anlamlı olarak azaldığı görülmüştür ($p = 0.002$, $p = 0.0001$).

Sonuç: YM201636 inhibitörü, H1299 ve HCC827 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre serilerinin malign transformasyonunu azaltmaktadır. Bu çalışma Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından sunulan destek ile gerçekleştirilmiştir (Proje no: 18-TIP-033, VBÇ).

P24- IL-1, IL-6 VE TNF-A PRO-ENFLAMATUAR SİTOKİNLERİN DOWN REGÜLASYONU YOLUYLA EMU YAĞ BAZLI NANOFİBRÖZ İSKELENİN ANTI-İNFLAMATUAR AKTİVİTESİ

Behrouz Shademan¹, Vahidreza Karamad¹, Alireza İssazadeh², Cumhur Gündüz¹, Çığır Biray Avcı¹

¹EGE Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D., ²İmmünoloji Araştırma Merkezi, Tebriz Tıp Bilimleri Üniversitesi, Tebriz, İran

Amaç : Enflamasyon, vücudun enfeksiyon veya hastalığa karşı en önemli tepkilerinden biridir ve dokuları yaralanmalardan korur; ancak kızarıklık, şişme, ağrı, ateş ve fonksiyon kaybına neden olur. Bu çalışmanın amacı, HFFF2 fibroblast hücrelerinde Emu yağı ile formüle edilmiş nanofiber yapı iskelesinin antienflamatuar aktivitesini değerlendirmektir.

Yöntem: Emu yağı nanofiberlerde elektrospinning yöntemiyle başarılı bir şekilde formüle edildi. Ayrıca, Emu yağ nanofiberinin morfolojik ve yapısal özellikleri Fourier Transform Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ve Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ile değerlendirildi. HFFF2 fibroblast hücrelerinin yaşayabilirliğini değerlendirmek için MTT analizi (3- [4,5-dimetiltiyazol-2-il] -2,5-difenil tetrazolium bromür) gerçekleştirildi. Ayrıca, Emu yağı nanofiber ile işlenmiş HFFF2 hücrelerinde anti-enflamatuar sinyal yolunu değerlendirmek için Real-Time PCR kullanıldı.

Bulgu: Çalışmamız Emu yağı nanofiberinin fibroblast HFFF2 hücrelerinin canlılığını arttırdığını gösterdi ($p < 0.05$). Ayrıca, IL1, IL6 ve TNF-a pro-enflamatuar sitokin genlerinin ekspresyonu, Emu yağı nanofiber ile işlenmiş HFFF2 hücrelerinde önemli ölçüde azaldı ($p < 0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak, Emu yağı nanofiber iskelesi potansiyel olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α sitokinlerinin aşağı regülasyonu yoluyla inflamasyon sürecini azaltabilir.

P25- BİR MTOR/ PI3K İNHİBİTÖRÜ OLAN VS-5584 'ÜN A549 AKCİĞER ADENOKARSİNOMA HÜCRE HATTINDA APOPTOTİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Buket Özel¹, Sezgi Kıpçak¹, Çağla Kayabaşı¹, Cumhur Gündüz¹, Nur Selvi Günel¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Akciğer kanseri, tüm kanser olgularının %25'inden sorumludur. Küçük hücreli (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türüdür. Her yıl, kolon, meme ve prostat kanserlerinin toplamından daha fazla insan akciğer kanseri nedeniyle ölmektedir. Tedavide son yıllarda gelişmeler sağlansa da akciğer kanseri hastalarının sağ kalım oranları hala düşüktür. Bu nedenle moleküler hedefli ajanlarla daha etkin tedavi zorunludur. Akciğer kanseri gelişimi ve ilerlemesinde yer alan hücresel sinyal yollarının başında PI3K/AKT/mTOR yolağı gelmektedir. PI3K / AKT / mTOR sinyal yolu, hücre proliferasyonu, hücre büyümesi, hayatta kalma ve hücre iskeleti organizasyonu gibi önemli hücresel olaylarla ilişkilidir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar akciğer kanserini bu yoldaki anormalliklerle ilişkilendirmiştir. VS-5584 (SB2343), faz I aşamasında, ATP-yarışmalı, mTOR, PI3K α / β / δ / γ için güçlü ve seçici bir çift PI3K / mTOR inhibitörüdür. VS-5584'ün in vitro çalışmalarda kanser kök hücre popülasyonunu elemine ettiğini ve xenograft modellerinde kemoterapiyi takiben tümör büyümesini yavaşlattığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız, VS-5584 ile muamele edilen A549 akciğer adenokarsinoma hücre hattında VS-5584'ün apoptotik etkisini incelemektir.

Yöntem: Bu amaçla VS-5584'ün A549 hücrelerinde sitotoksik etkisi MTT analizi ile gerçekleştirilmiştir. VS-5584 ile muamele edilen hücrelerin apoptotik durumu Annexin V FITC/PI analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgu: VS-5584'ün A549 hücrelerindeki IC50 değeri 72.saatte 59.43 μ M olarak belirlenmiştir. IC50 değeri ile muamele edilen hücrelerde apoptoz, kontrole kıyasla 7.2 kat artmıştır.

Sonuç: Bu sonuçlar doğrultusunda, ileri çalışmalar ile desteklenerek VS-5584'ün akciğer kanseri için umut veren bir mTOR/PI3K inhibitörü olduğunu düşünmekteyiz.

P26- PI3K/MTOR KİNAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN VS-5584'ÜN A549 HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ SİTOSTATİK ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Sezgi Kıpçak¹, Buket Özel¹, Çağla Kayabaşı¹, Cumhuri Gündüz¹, Nur Selvi Günel¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada her yıl yaklaşık 1,6 milyon ölüme neden olmaktadır ve tüm kanser vakalarının yaklaşık %25'ini kapsamaktadır. Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Günümüzde, çoğu standart antikanser terapisi sitotoksik ajanların kullanımını içermektedir. PI3K / mTOR kinaz inhibitörü olan VS-5584, lenfoma, metastatik kanser ve hematolojik olmayan kanserlerin tedavisini inceleyen çalışmalarda kullanılmış bir ajandır, mTOR kinazı ve tüm sınıf I PI3K izoformlarını inhibe eder. Bu nedenle PI3K ve mTOR'un aşağı akış yönündeki substratlarının fosforilasyonunu bozar ve duyarlı tümör hücrelerinde apoptoz ve büyüme inhibisyonu gerçekleşebilir. mTOR, PI3K'ün aşağı akış yönündeki bir serin / treonin kinaz olup PI3K'dan bağımsız aktiviteye sahiptir. Bu nedenle, bu ajan potansiyel olarak sadece PI3K kinazı veya sadece mTOR kinazı inhibe eden bir ajandan daha güçlü olabilir. Çalışmadaki amacımız PI3K / mTOR kinaz inhibitörü olan VS-5584 'ün akciğer kanseri hücre hattı A549 üzerindeki sitotoksik ve sitostatik etkisini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) adenokarsinom hücre hattı A549 hücre kullanılmıştır. VS5584'ün A549 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkisi MTT yöntemiyle analiz edilmiştir. Ajanın hücre hattı üzerindeki sitostatik etkisini belirlemek amacıyla Cycletest Plus DNA Reagent Kit'i kullanılmıştır ve flow sitometride değerlendirilmiştir.

Bulgu: VS5584'ün A549 hücre hattındaki IC50 değeri 72. saatte 59.43 µM olarak belirlenmiştir Ajanın, A549 hücrelerinin hücre döngüsü üzerindeki etkisini incelediğimizde; kontrol hücrelerinin %65'i, ajan uygulanmış hücrelerin ise %83,2'si G0/G1 evresinde olduğu bulunmuştur. VS5584'ün, A549 hücre hattında G0/G1 arrestine neden olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: VS5584'ün A549 hücre hattı üzerindeki sitostatik etkisini gösterdiğimiz çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, büyüme inhibisyonu ile ilişkili olduğu bilinen PI3K / mTOR yolağının tek bir ajanla inhibe edilmesinin akciğer kanseri tedavisinde umut vaat edeceğini ön görmekteyiz.

P27- PANKREAS KANSER HÜCRE HATLARINDA EPİGALLOCATECHİN-3-GALLATE VE GEMŞİTABİN HİDROKLORÜR KOMBİNASYONUN SİNİERJİSTİK ETKİSİ

Ali Haydar Kayğusuz¹, Fatma Söğütü², Cumhuri Gündüz², Çığır Biray Avcı²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Pankreas kanseri (PaCa), gelişmiş ülkelerde kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri ve dünyadaki en ölümcül malign neoplazilerden biridir. Pankreas kanseri için 5 yıllık medyan sağ kalım oranı %5'ten azdır [1]. PaCa'nın insidansı günden güne artmaktadır. PaCa en yaygın türü ekzokrin tümörlerdir. PaCa lokalizasyonuna göre değişiklik göstermektedir. PaCa erken teşhisi ve tedavisini sağlayacak yeni yöntemler için her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır [2]. Flavanollerden kateşin çaydaki en önemli Polifenoll grubudur. Başlıca yeşil çay polifenoller (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), (-)- epicatechin-3-gallate (ECG), (-)- epigallocatechin (EGC), (-)-epicatechin (EC) (+)-galocatechin (GC) kateşinlerdir. Bunlar arasında EGCG ana polifenoldür.[3]. Yeşil çayın (Camellia sinensis) etken maddesi kateşinlerden olan (-)- Epigallocatechin-3-gallate'in (C22H18O11) kanser üzerindeki etkisi yapılan çalışmada incelenmiş, EGCG 'nin, in vitro kanser hücrelerinde, in vivo tümör sistemlerinde ve bazı insan epidemiyolojik çalışmalarında çeşitli kanser türlerine karşı üstün kanser kemopreventif ve terapötik potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir [3]. Bu çalışmada pankreas kanserlerinde kullanılan gemsitabin hidroklorür ile EGCG' nin MIA PaCa-2 ve Panc-1 hücre dizinlerindeki sinerjik etkisinin sitotoksik ve apoptotik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Böylece pankreas kanserli hastaların tedavisinde alternatif tedavi protokollerin geliştirilmesine katkı sağlanabilecektir.

Yöntem: Hücre kültürü MIA PaCa-2, Panc-1 kanserli pankreas hücre dizinleri ve HPDE sağlıklı pankreas hücre dizisi deney protokolüne uygun hücre sayısına ulaşmaya kadar, hücreler uygun koşullarda çoğaltılmıştır. Gemsitabin hidroklorür ile epigallocatechin-3-gallate'nin sitotoksik etkisinin belirlenmesi için literatürde her iki maddenin doz aralığı ve inkübasyon süreleri belirlenmiştir. Gemsitabin hidroklorür ile epigallocatechin-3-gallate'in birlikte MIA PaCa-2 ve Panc-1 hücrelerindeki sinerjik etkisinin sitotoksik ve apoptotik etkileri WST-1 hücre proliferasyon, Annexin V ve Flow sitometri kit protokolleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgu: WST-1 analizi sonuçlarına göre, 48. saatteki IC50 EGCG ve Gemsitabin Hidroklorür kombin dozları uygulandığında MIA PaCa-2 ve Panc-1 hücrelerinde canlılık oranının tek EGCG ve Gemsitabin Hidroklorür uygulanan hücrelere göre daha fazla oranda azaldığı ve HPDE sağlıklı hücrede EGCG ve Gemsitabin Hidroklorür'ün toksik etkisinin azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca, kombin EGCG ve Gemsitabin Hidroklorür'ün MIA PaCa-2 ve Panc-1 hücrelerinin apoptotik ölümden artış tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu iki maddenin sinerjistik etkiye sahip olup özellikle pankreas kanser hücrelerini 48. saatte apoptoza sürüklediği bulunmuştur.

P28- AKUT MYELOİD LÖSEMİ VE MAKİNE ÖĞRENMESİ

Ecem Esma Yeğin¹, Hale Güler Kara², Buket Kosova², Burak Ordin¹

¹Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Matematik A.D., ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji A.D.

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) her yaş grubundan insanı etkileyen sık görülen hemato-onkolojik bir hastalıktır. Tanıda kandaki şekilli elemanların mikroskop altında morfolojik incelenmeleri, yüzey antijenlerin tanımlanması için Flow sitometrisi ve genetik değişikliklerin belirlenmesi için de sitogenetik analiz ya da qRT-PCR gibi moleküler biyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Yapay Zeka ilkelerinden Makine Öğrenmesi (Machine Learning-ML) ile ilgili yöntemlerden elde edilen veriler değerlendirilerek anlamlı tanı yöntemi ilişkisi kurulmaya çalışılabilir. ML, matematiksel ve istatistiksel işlemleri kullanarak ham veriler üzerinden anlamlı bilgiyi ortaya çıkarmak için tahminlerde bulunan sistemlerin bilgisayar ile modellenmesidir. Çalışmamızda son 10 yıl içerisinde AML ve ML ile ilgili tüm araştırmaları değerlendirerek, elde edilen tüm önemli verileri özetlemeye çalıştık. Bunun için birçok algoritma mevcut olup, öğrenme yöntemine göre 3 gruba ayrılmaktadır. Bunlar: 1. Supervised (Gözetimli): Bu öğrenme tekniğinde giriş değerleri ile istenen çıkış değerleri arasında eşleme yapan bir fonksiyon oluşturulur. Eğitim verisi hem girdilerden hem çıktılarından oluşur. Bu fonksiyon sınıflandırma veya regresyon problemleri ile belirlenebilir. Veri setindeki çıkışlar kategorik ise sınıflandırma, nümerik ise regresyon algoritmaları kullanılır. Lojistik Regresyon ve K En Yakın Komşu, Destek Vektör Makinası algoritmaları denetimli öğrenme modeline örnekler; 2. Unsupervised (Gözetimsiz): Bu öğrenme yönteminde ise işaretlenmemiş veri üzerinde bilinmeyen bir yapıyı tahmin etmek için bir algoritma kullanılır. Giriş verisi hangi sınıfa ait olduğu belirsizdir. Kümeleme ve boyut azaltma problemleri kullanılır; 3. Takviyeli: Amaç odaklı bir yöntemdir. Asıl amaç öğrenen etkenin (Agent) çevreyle etkileşerek çevreden geri bildirim alıp bu geri bildirimi maksimuma çıkartarak hareket tarzını (optimum policy) bulmasıdır.

Yöntem: PUBMED-CENTRAL de “Machine Learning” ve “Acute Myeloid Leukemia” anahtar sözcükleri kullanılarak, şu ana kadar yapılan 53 çalışma elde edildi. Bunların arasından konumuza uygun olan 20 çalışma incelemeye alındı. Tanı yöntemleri Morfolojik, Flow Sitometri ve Genetik inceleme ve ML yöntemleri de Gözetimli, Gözetimsiz ve Takviyeli olarak sınıflarına ayrılarak toplanılan tüm veriler analiz edildi.

Bulgu: Tarihsel olarak ilk çalışmanın 2009 yılında yayımlanmış olduğu görüldü. Bu tarihten itibaren, özellikle 2018 ve 2019’da belirgin sayıda artış gösteren ilişkilendirme çalışmaları mevcuttur. İncelenen 20 çalışmanın 13 tanesinde genetik incelemeler, 5 tanesinde flow sitometri analizleri, 2 tanesinde morfolojik değerlendirmeler ML ile anlamlandırılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, morfolojik incelemeler, özellikle mikroskobik gözlemlere dayandırılmıştır. Yapılan genetik inceleme temelli çalışmaların 1 tanesi, tedavi protokollerinin epigenetik değişkenleri karşılaştırmasına dayanmaktadır. Genetik incelemelerin çoğunluğu (n=9, %69) sınıflandırma, 4 tanesi regresyon (%32), 1 tanesi kümeleme (%8) yöntemleri kullanılarak analiz edilmiştir. (1 çalışmada hem regresyon hem de sınıflama yöntemi kullanılmıştır.) Flow sitometri analizleri ise 3 çalışmada sınıflama (%60), 1’er çalışmada da regresyon (%20) ve boyut azaltma yöntemleri (%20) kullanılarak karşılaştırılmıştır. Morfolojik incelemelerin her ikisi de sınıflama (%100) yöntemleriyle değerlendirilmiştir.

Sonuç: AML hemato-onkolojinin sık görülen hastalıklarından biridir. Tedavisi değişik yaş gruplarında değişkenlik göstermekle birlikte son zamanlarda yapılan keşiflerle, genetik mutasyonların da bu etkileşimlerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmaların metodolojisi genellikle biyoinformatik verilerin Yapay Zeka disiplinin temellerinden olan Makine Öğrenmesi’ne dayanır. İncelenen çalışmaların büyük çoğunluğunda, geçmiş bilgilerin hangi sınıftan olduğu bilinen veriler sayesinde, yeni gelen verinin hangi sınıfa dahil olacağının bulunduğu sınıflama tekniklerinin kullanıldığı görülmektedir. Bunun yanında regresyon yöntemleriyle geçmiş davranışların göstergelerini kullanarak,

eldeki verilerden tahminlerde bulunulmuştur. Bu derleme makine öğrenme teknikleri kullanılarak, yeni bilgiler elde edildikçe anlamlı bilgiye ulaşabileceğini göstermektedir.

P29- GLİOBLASTOMA HÜCRELERİNDE STING AGONİSTİ 2'3'-C-Dİ-AM(PS)2'NİN TEMOZOLOMİD YANITINA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zafer Yıldırım¹, Eda Doğan¹, Vildan Bozok Çetintaş¹

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

Amaç: Glioblastoma (GBM) yetişkinlerde en sık görülen agresif primer beyin tümörüdür ve primer malign beyin tümörlerinin %45,6'sını oluşturur. GBM olgularında 5 yıllık sağkalım %5'tir ve bu oran 65 yaş üzeri hastalarda %2'ye kadar düşmektedir. Günümüzde GBM tedavisinde cerrahiye takiben radyoterapi ve DNA alkilleyici bir ajan olan temozolamid (TMZ) kullanılmaktadır. Ancak O6-metilguanin-DNA metil transferaz-1 (MGMT1) geninin metilasyonuna bağlı olarak TMZ'nin toksisitesi ve anti-tümör aktivitesi sınırlı kalmakta ve ortalama sağkalımı sadece 2,5 ay arttırabilmektedir. Tedavi edilen olguların %50'den fazlası TMZ'ye direnç kazanmakta, primer tedaviden 6-9 ay sonra rekürrens kaçınılmaz olmaktadır. Bugüne kadar denenen anti-anjiyojenik tedaviler gibi alternatif tedaviler, randomize klinik çalışmalarda hayatta kalma süresini iyileştirememiş ve tedavi standardı son yirmi yılda değişmeden kalmıştır. Bu nedenle GBM hastalarını tedavi etmek için acilen yeni terapötik hedeflere ihtiyaç duyulmaktadır. cGAS/STING yolağının anti-tümör özelliklerinin keşfedilmesiyle kanser tedavisinde farmakolojik olarak STING aktivasyonunu sağlayacak tedavi seçenekleri araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar siklik dinükleotidlerin (CDN), cGAS-STING yolağını aktive edebildiğini göstermiş ve sentetik CDN'ler geliştirilerek anti-kanser etkileri çalışmaya başlanmıştır. Bu çalışmada c-diAM(PS)2'nin glioblastoma hücrelerinde TMZ yanıtını arttırmada kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamızda U-118 MG glioblastoma hücre serisi kullanıldı. Hücre canlılığı xCELLigence gerçek zamanlı hücre analiz sisteminde ölçüldü. Bunun için U-118 MG hücreleri 96 kuyucuklu e-plakaya 100 µl'de 10.000 hücre olacak şekilde ekildi. 24 saat inkübasyondan sonra hücrelere STING agonisti 2'3'-c-di-AM(PS)2 ve temozolamid'in tek ve kombine uygulamaları yapıldı. Buna göre kontrol, 75 µM TMZ, 150 µM TMZ, 1 µg/ml ve 2 µg/ml STING agonisti 2'3'-c-di-AM (PS)2 tek ve kombine olarak uygulandı. Hücre canlılığı 72 saat boyunca her 15 dakikada bir ölçüldükten sonra sonuçlar değerlendirildi.

Bulgu: 1 µg/ml ve 2 µg/ml STING agonisti uygulanan U-118 MG hücrelerinde proliferasyonun kontrol hücrelerine göre arttığı belirlendi. Hücre proliferasyonun 75 µM TMZ uygulanan hücrelerde ve kontrol grubu hücrelerinde benzer olduğu gözlemlendi. Kombine olarak TMZ ve STING agonisti uygulanan hücrelerde TMZ yanıtının arttığı görüldü. 75 µM temozolamide dirençli olan U-118 MG hücre serisinde 75 µM TMZ ve STING agonisti kombinasyonu hücre canlılığını anlamlı olarak düşürdü.

Sonuç: STING agonisti 2'3'-c-di-AM(PS)2, U-118 MG hücrelerine tek başına uygulandığında proliferatif etki göstermiştir. Ancak TMZ ile kombine olarak uygulandığında TMZ yanıtını arttırmıştır. STING agonistlerinin anti-kanser ilaçlarla kombine olarak uygulanmasının kanser tedavilerinin etkinliğini arttırabileceği ve kemoterapi direncini azaltabileceği düşünülmektedir.

P30- DİSODYUM PENTABORAT DEKAHİDRAT'IN OVER KANSERİ HÜCRE HATTI OVCAR-3 HÜCRELERİ ÜZERİNDEKİ SİTOTOKSİK VE APOPTOTİK ETKİLERİ

Latife Merve Oktay¹, Nur Selvi Günel¹, Nuri Yıldırım², Bakiye Göker Bağca¹, Neslihan Pınar Özateş¹, Aydın Özşaran², Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Ege Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı

Amaç: Over kanseri, jinekolojik maligniteler arasında en ölümcül kanserdir ve kadın kanserleri arasında 5. en önemli ölüm sebebidir. Tanı anında genellikle ileri evrede olması ve tedavi sonrası büyük oranda nüks etmesi nedeniyle klinisyenlerin, jinekolojik maligniteler arasında en zorlandığı konuların başında gelmektedir. Tedavinin temelini sitoredüktif cerrahi ve kemoterapi oluşturmaktadır. Kemoterapide platin ve taksol temelli ajanlar kullanılmakla birlikte, platin dirençli olgular oldukça kötü seyretmekte ve bu olgularda etkin bir tedavi yaklaşımı bulunamamaktadır. Ülkemiz dünya bor rezervlerinin %73,5'ine sahiptir. Bor bileşikleri, son zamanda anti-kanser özellikleri ile de ön plana çıkmaya başlayan bileşiklerdir. Borun; Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) ile beyin tümörlerinin iyileştirilmesinde ve bor içeren ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylı bir ilaç olan "Bortezomib" in multiple myelom tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Bor bileşikleri ile ilgili, literatürde özellikle prostat, meme ve akciğer kanseri hücre hatlarında, antitümör özellikte olabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada, bir bor türevi olan Disodyum Pentaborat Dekahidrat'ın (DPD) over kanseri hücre hattı OVCAR-3 hücreleri üzerindeki sitotoksik ve apoptotik etkileri araştırılmıştır.

Yöntem: OVCAR-3 hücre hattı %10 fetal sığır serumu, 2mM L-glutamin, 100 U/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin eklenen RPMI-1640 besiyerinde, 37 °C'de %5 CO₂ içeren inkübatörde çoğaltılmıştır. Sitotoksisite deneylerinde hücreler DPD'nin 0,01-0,1-0,25-0,5-1-2,5-5 mM konsantrasyonları ile 24, 48 ve 72 saat inkübe edilmiştir. Her üç günlük inkübasyondan sonra 10 µl WST-8 (Water Soluble Tetrazolium Salt-8) çözeltisi eklenerek 4 saat sonunda mikro plaka okuyucuda (Multiskan FC, Thermo) 450 nm absorbans ve 620 nm referans aralığında okuma yapılmıştır. Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak % sitotoksisite değerleri hesaplanmıştır. DPD'nin OVCAR-3 hücreleri üzerindeki apoptotik etkisini belirlemek amacıyla sitotoksisite sonuçlarında elde edilen 48. saatteki IC₅₀ değeri kullanılarak Annexin V-FITC yöntemi uygulanmıştır. Sitotoksisite sonuçları Graphpad v8.0.2 programında tek-yönlü ANOVA ve ardından Dunnett's testi ile analiz edilmiş; IC₅₀ değerleri CalcuSyn v2.0 (Biosoft) yazılımı kullanılarak hesaplanmıştır. Apoptoz sonuçları BD Accuri C6 akım sitometrisi cihazında ölçülmüş ve sonuçlar cihaza ait yazılım ile değerlendirilmiştir. Etken madde eklenmeyen kuyucuklar kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Deneyler 3 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgu: Sitotoksisite sonuçlarımıza göre DPD, OVCAR-3 over kanseri hücreleri üzerinde 0,01-0,1-0,25-0,5-1-2,5-5 mM konsantrasyonlarda sırasıyla kontrole göre 24. saatte % 0, 0, 5, 10, 25, 44, 60; 48. saatte % 0, 9, 21, 28, 41, 58, 78; 72. saatte % 0, 0, 10, 22, 38, 57, 83 oranında sitotoksik etki göstermiştir. IC₅₀ değerleri 24. saatte 3,18 mM, 48. saatte 1,4 mM, 72. saatte 1,5 mM olarak belirlenmiştir. Annexin V-FITC boyama sonuçlarımızda 48. saat IC₅₀ değeri uygulanan hücrelerde etken madde eklenmeyen kontrole göre apoptoz miktarında 2,14 kat artış görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler bir bor türevi olan DPD'nin over kanseri hücreleri üzerinde hem konsantrasyona hem de zamana bağlı sitotoksik ve apoptotik etkilerinin olduğunu göstermektedir. Henüz literatürde bor bileşikleri ve over kanseri tedavisi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmadığından, çalışmamız bor bileşikleri ile over kanseri tedavisine yönelik klinik çalışmalara temel bir kaynak oluşturma potansiyelindedir. Bulgularımız klinik çalışmalarla da desteklendiği takdirde bu hastalığın tedavisi açısından oldukça önemli bir aşama kaydedileceğini ve dünyada en zengin Bor minerali yataklarına sahip olan ülkemize, ilaç üretimi açısından katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

P31- İNVAZİV DUKTAL KARSİNOM TEŞHİSİ ALMIŞ MEME KANSERİ HASTALARINDA YAP VE TAZ GEN EKSPRESYONLARININ RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Maryam Sabour Takanlou¹, Gülşah Çeçener¹, Leila Sabour Takanlou¹, Havva Tezcan¹, Hülya Öztürk Nazlioğlu², Erdem Çubukçu³, Ünal Egeli¹, Berrin Tunca¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Bursa, ²Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Bursa, ³Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD, Bursa

Amaç: Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Ülkemizdeki meme kanseri görülme sıklığındaki artış ve görülme yaşındaki düşüş göz önüne alındığında, meme kanseri farkındalığı ve tarama programlarının önemi gün geçtikçe artmaktadır. Ayrıca, meme kanseri tedavileri, direnç ve güvenilir biyobelirteç eksikliği gibi birçok sınırlamaya sahiptir. Günümüzde yapılan araştırmalarda, Hippo yolağının hücre çoğalmasının ve apoptozun kontrolünde rol oynadığı gösterilmiş olup, bu yolda görev yapan genlerde meydana gelen değişikliklerin kanser gelişimi ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Ancak, meme kanseri gelişiminde Hippo yolağındaki düzensizliklerin moleküler mekanizması ve Hippo yolağı bileşenlerinin klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi henüz açıklanmamıştır.

Yöntem: Mevcut çalışmada, 60 invaziv duktal karsinom teşhisi almış meme kanseri hastalarında Hippo yolağında görevli YAP1 ve TAZ genlerinin ekspresyonları retrospektif olarak RT-PCR yöntemi ile araştırıldı ve ilgili genlerin ifade düzeylerindeki değişiklikler hastaların klinikopatolojik özellikleri ile karşılaştırıldı.

Bulgu: Elde edilen bulgular meme kanserli hastaların tümör dokularında YAP1 ifadesinin istatistiksel olarak anlamlı oranda down-regüle edildiğini göstermiştir ($p=0.000$). Ayrıca, çalışmada Hippo yolağının önemli bileşeni olan YAP ekspresyonu ile ER ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği belirlendi ($p=0.0002$; $p=0.0000$).

Sonuç: Sonuç olarak, Hippo yolağı ile ilgili literatürde yer alan deneysel araştırmalara mevcut çalışmada elde edilen klinik verilerin katkısı ile Hippo yolağının meme kanseri gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

P32- PANKREAS KANSERİ HÜCRE HATTI PANC-1 ÜZERİNDE PLGA-PAA NANO-KAPSÜLLEME İLE HİDROKSİTİROZOL VE CURCUMİN'İN GELİŞTİRİLMİŞ ANTİKANSER POTANSİYELİ

Behrouz Shademan¹,Vahidreza Karamad¹,Alireza İssazadeh²,Cumhur Gündüz¹,Çığır Biray Avcı¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ²Immunology Research Center, Tabriz University Of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Amaç: Pankreas kanseri, düşük sağkalım oranları ile ilişkili oldukça agresif bir malignitedir. Birçok kemoterapötik rejim, ilerlemiş rezektabl ve metastatik pankreas kanseri için araştırılmıştır, ancak sağkalım ve prognozda çok az iyileşme vardır. Bu çalışma, serbest ve nano kapsüllenmiş hidroksitirosol ve kurkumin'in anti-kanser fonksiyonunu ve PANC-1 pankreas kanseri hücre dizisi üzerindeki kombinasyonlarını (Hyd-Cur) incelemeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Poli laktit-ko-glikolit-ko-poliakrilik asit (PLGA-ko-PAA) nano-kapsüllenmiş hidroksitirosol ve kurkumin sentezlendi ve MTT testi, serbest ve nano-kapsüllenmiş hidroksitirosol ve kurkumin ve Hid'nin anti-proliferatif etkilerini değerlendirmek için yapıldı. Ayrıca etkileri PANC-1 hücre dizisinin canlılığı, morfolojik değişiklikleri, tümör küresi oluşumu, migrasyonu, istilas ve apoptozu üzerinde değerlendirildi. BAX, BCL-2, SMAC ve SURVIVIN genlerinin ekspresyon seviyeleri, serbest ve nano kapsüllenmiş hidroksitirosol, kurkumin ve Hyd-Cur ile tedavi edilen PANC-1 hücreleri arasında değerlendirildi.

Bulgu: Elde edilen sonuçlar, serbest ve nano kapsüllenmiş hidroksitirosol, kurkumin ve Hyd-Cur tedavilerinin, PANC-1 hücrelerinde canlılığı, tümör küresi oluşumunu, migrasyonunu ve istilasını önemli ölçüde azalttığını gösterdi. Ayrıca, PANC-1 hücrelerindeki apoptoz oranları, tüm tedavi gruplarında konsantrasyona ve zamana bağlı bir şekilde artmıştır. Ayrıca, nano kapsüllenmiş Hyd-Cur'un antikanser aktivitesi, diğer tedavilerden önemli ölçüde daha fazlaydı.

Sonuç: Sonuçlara göre, Hyd-Cur kombinasyonu ve nano-kapsülleme tedavisi, PANC-1 hücre hattı üzerinde serbest hidroksitirosol veya kurkumin monoterapisinden daha derin apoptotik ve antikanser etkileri uygular.

P33- TRANSLEZYON DNA SENTEZİ İLE BAYPAS EDİLEN LEZYON TIPLERİ VE KEMOTERAPİ DIRENCİNDEKİ ROLLERİ

Mesude Angın, Vildan Bozok Çetintaş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Translezyon DNA sentezi (TLS), replikasyon çatalının çökme tehlikesi ile karşı karşıya olduğu durumlarda genomik bütünlüğü korumak amacıyla devreye giren DNA hasarı tolerans mekanizmalarından birisidir. Bu süreçte, TLS polimerazlar adı verilen özel polimerazlar DNA hasarının olduğu bölgede geçici olarak replikasyon polimerazlarının yerini alırlar. TLS polimerazların düşük doğrulukta çalışabilme özellikleri DNA hasarının karşısına nükleotid ekleyebilmeyi ve hasarlı bölgenin baypas edilebilmesini sağlar. TLS aktivitesine sahip olan enzimler; A, B, X ve Y polimeraz ailelerinden **REV1, Polη, Polι, Polκ, Polζ, Polλ, Polμ, Polβ, Polθ, Polu** ve bunlara ek olarak primaz aktivitesine sahip olan **Prim Pol** olarak belirlenmiştir (1). TLS polimeraz enzimine ve lezyonun tipine bağlı olarak DNA lezyonları hatasız veya hataya yatkın bir şekilde baypas edilir. Bu çalışmada TLS ile baypas edilebilen lezyon tipleri incelenerek bunların kemoterapi direnci ile ilişkileri değerlendirilmiştir.

Baypas edilebilen DNA lezyonları

Y ailesine ait polimerazların substrat spesifikliğı ve baypas etkinliğı büyük ölçüde değışkenlik gösterir (**Tablo 1**). UV kaynaklı siklobutan primidin dimerlerinde Polη, benzo[a]piren tarafından indüklenen lezyonlarda Polκ, oksidatif kaynaklı guanin türevlerinde Polι görev alarak doğru bazın eklenmesi ile lezyonların hatasız baypas edilmesini sağlarlar(2-4). Oksidatif hasar ile indüklenen 8-okso-7,8-dihidro-2'-deoksiguanozin(8-oxodG) lezyonlarında Y ailesi polimerazlarından Polη, Polι, Polκ ve Rev1 arasında yarış olduğu ve lezyonların farklı etkinliklerde baypas edildiğı bildirilmektedir. Doğru TLS polimeraz enziminin hasar bölgesinde bulunması lezyonun atlatılmasında hataya yatkınlığı göreceli olarak azaltmaktadır(5,6).

Table 1. Farklı lezyon tiplerine spesifik TLS polimeraz enzimleri ve baypas yetenekleri

Lezyon tipi	TLS Polimeraz	Baypas	Referans
UV-kaynaklı siklobutan primidin dimerleri Platinum kaynaklı bitişik guaninlerde oluşan zincir içi çapraz bağlar	Pol η	Hatasız	Masutani(1999)(2) Masutani (2000)(3) Zhao (2012)(4)
Modifiye guaninler		Hataya yatkın	Mentegari (2017)(5)
N ₂ -eklentil dG lezyonu N ₂ -furfuryl-dG kalıntıları N ₂ -dG-BPDE kalıntıları	Pol κ	Hatasız	Zhang (2000)(7) Huang (2003)(8) Liu (2014)(9)
O ₆ -alkyl-2'-deoksiguanozin (O ₆ -alkyl-dG) lezyonları	Pol η Pol ζ Pol κ	Hataya yatkın Hatasız	Du, H. (2019)(10)
5-formilstozin işaretli DNA-protein çapraz bağlantıları	Pol δ Pol ε	Hatasız	Naldiga, S. (2019)(11)

N ₇ -metil deoksiguanozin DNA eklentisi (N ₇ -CH ₃ dG)	Polη	Hataya yatkın	Njuma(2019)(12)
SN2-alkilleyici ajanlarla etkileşen 1-metil adenin lezyonu	Polι	Hatasız	McIntyre(2019)(13)

Kemoterapi direnci: DNA hasarını indükleyen kemoterapötik ajanlara yanıt ve TLS polimerazların ekspresyon seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde, belirli TLS polimerazların kemoterapi yanıtında düzenleyici rolü olduğu görülmektedir(14)(**Tablo 2**). Tümörlerin büyük bir kısmında Pol β, Pol η, Pol λ, ve Pol ι ifadelerinin değiştiği bildirilmektedir(15-17).

Table 2. DNA lezyon tiplerine özgül TLS polimerazlar ve kemoterapi yanıtındaki rolleri

TLS polimeraz	Bulgu	Referans
Pol β	DNA polimeraz ekspresyonunda artış Sisplatin direncinde artış	Albertella (2005)(15)
Pol η	DNA polimeraz ekspresyonunda artış KHDAK'de platinum direncinde artış	Cepi (2009)(18)
Polζ (Rev3L/Rev7)	DNA polimeraz ekspresyonunda artış Akciğer adenokarsinomunda siplatin direncinde artış	Xie(2010)(19)

TLS polimerazların DNA hasarını indükleyerek etki eden anti-kanser ilaçlara yanıt alınmasında önemli rollerinin olduğunun gösterilmesi ile kemoterapi etkinliğinin artırılmasında TLS aktivitesini veya düzenleyicilerini hedefleyen inhibitörlerin kullanılabileceği öne sürülmüştür(20). JH-RE 06, MLAF50 ve ML323 gibi TLS inhibitörlerinin kemoterapiye karşı tümör hücrelerini duyarlı hale getirdiği gösterilmiştir(**Tablo 3**). TLS regülasyonunun iyi anlaşılması, replikasyon stresi sonrası polimeraz değişimi mekanizmasının aydınlatılması açısından önemlidir. Ayrıca TLS polimerazların özgüllüklerinin geliştirilmesi ile kemoterapi etkinliğinin iyileştirilebilmesi mümkün olacaktır(1).

Tablo 3. TLS inhibitörleri ve hedef etkileşimleri

İnhibitör molekül	Hedef etkileşim	Referans
JH-RE 06	REV1-CTD/REV7	Wojtaszek (2019)(21)
MLAF50	REV1/PCNA-mUb	Vanarotti (2018)(22)
ML323	USP1/UAF1 DUB kompleksi aracılığıyla PCNA deubikuitinasyonu	Chen (2011)(23) Liang (2014)(24)

Translezyon DNA sentezi, MutL homolog 1 (MLH1) ve mutS homolog 6 (MSH6) defektlerinde artarak, sisplatin kaynaklı lezyonların varlığında DNA replikasyonuna izin verir(25). Bu lezyonların baypas edilmesi Pol η, Pol λ ve Polζ koordinasyonunu gerektirir(26). Pol η ve Polζ enzimlerinin GpG eklenti yapılarının baypasında önemi daha fazladır ve sisplatin direnci ile yakından ilişkilidir(26,27) Pol η ve Polζ'nin REV3L alt ünitesindeki defektlerin tümör hücre hatlarının sisplatine duyarlılığını arttırdığı bildirilmektedir(28) Platinum tedavisi alan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularında ve oksaplatin alan metastatik gastrik adenokarsinomlu olgularda ise Pol η ekspresyon seviyeleri sağkalımın tahmininde önemlidir(29,30) Platinum tedavisi ve radyoterapinin solid tümörlerde kullanımı yaygındır, ancak tedavi direnci ve görülen yan etkiler tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir(31).

DNA lezyonlarının replikasyonu tümörlerin oluşması, progresyonu ve tedavi edilebilirliği gibi birçok aşamada etkili olmaktadır. TLS polimerazların inhibisyonunun antitümör ajanların etkinliğinin artırılmasında kullanılabildiğini ortaya koyacak klinik öncesi çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır

KONUŞMA METİNLERİ

KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERİNDE TEDAVİ

Yalçın Çırak

Çanakkale Onsek Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Kastrasyon dirençli hastalık, klinik çalışmalarda, kastrasyon düzeyindeki testesteron (50 ng/dl'nin altı) seviyelerine rağmen biyokimyasal ya da radyolojik progresyon olarak kabul edilmektedir. Biyokimyasal progresyon birer hafta ara ile en az üç kez prostat spesifik antijen (PSA) yükselmesi ve en az iki ölçümde en düşük düzeyin %50 sinin üzerinde artış; radyolojik progresyon ise yeni lezyonların oluşması ya da iki veya daha fazla yeni kemik metastazı gelişimi olarak tanımlanmaktadır¹. Fakat klinik pratikte konsensus olmamakla birlikte, 50 ng/dl altındaki testesteron düzeylerinde PSA da 2 ng/ml üzerinde 1 aydan uzun süren artış veya 2 katı artış ya da radyolojik progresyonun olması kastrasyon direnci için genel kabul gören görüştür. Kastrasyon direncinin gelişmesinde ana mekanizma androjen reseptör (AR) aşırı ekspresyonudur. Ayrıca AR'yi kodlayan genelerde mutasyonlar sonucu değişik AR varyantlarının oluşması, AR aktivitesinin devamını sağlayan bazı transkripsiyon faktörlerini uyaran sinayal ileti yolları arasındaki çapraz bağlantıların gelişmesi de direç mekanizmalarından sorumludur².

Küratif cerrahi yada radyoterapi sonrası metastaz geliştirmeyen ve hastalık aktivitesinin sadece PSA artışına bağlı olduğu ve maksimal androjen blokajı (MAB) ile izlenen hastalardaki kastrasyon direncinde tedavi kararı PSA'nın iki katına çıkma zamanına göre planlanmaktadır. Güncel klavuzlarda 10 aydan uzun PSA ikilenme süresine sahip hastalarda, kastrasyon düzeyindeki testesteron seviyesinin devamı ile birlikte ketakanazol, kortikosteroidler, dietil sitil besterol veya diğer östrojenlerden oluşan ikincil hormonal manipülasyonların kullanılabileceği önerilmektedir. 10 aydan kısa PSA ikilenme süresine sahip hastalarda ise kastrate serum testesteron düzeyinin sürdürülmesi yanısıra yeni kuşak antiandrojenlerin kullanılması önerilmektedir. Üç farklı yeni kuşak antiandrojenin (apalutamit, daralutamid ve enzalutamid), M0 (metastazsız) kastrasyon dirençli hastalarda plaseboyla karşılaştırıldığı faz 3 randomize çalışmalarda, metastazsız sağkalımı anlamlı şekilde uzattığı gösterilmiştir³⁻⁵. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (MKDPK) 2004 yılında dosetakselin mitoksantrona üstünlüğünün gösterildiği faz 3 randomize çalışma ile birlikte dosetaksel 2010 yılına kadar MKDPK nin standart birinci basamak tedavisi olmuştur. 2010-2014 yılları MKDPK tedavisinde bir çok yeni ajanın tedaviye girmesi ile birlikte altın çağını yaşamıştır. İlk olarak 2010 yılında, Lokoferaz ile periferik kandan toplanan mononükleer hücrelerin, hücre dışında immünojen olarak rekombin prostatik asit fosfataz (PAP) proteini ve GM-CSF maruz bırakıldıktan sonra elde edilen ürünün tekrar hastaya verilmesi esasına dayanan spileucel-T isimli aktif hücreli immünoterapinin dosetaksel kullanmamış, visseral organ metastazı olmayan asemptomatik hastalarda randomize faz 3 çalışma ile plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir⁶. Bu gelişmeyi dosetaksel sonrası ilerleme gösteren hastalarda sıra ile kabazitaksel, abirateron ve enzalutamidin plaseboya üstünlüklerinin (sıra ile 15.1, 14.8 ve 18.4 ay genel sağkalım) gösterildiği randomize faz 3 çalışmalar takip etmiş ve FDA tarafından bu 3 molekül dosetaksel sonrası progresyon gösteren hastaların tedavisinde onaylanmıştır⁷⁻⁹. Kabazitakselin kemik iliği toksitesi ve diğer yan etkileri ile kıyaslandığında oldukça iyi tolere edilen abirateron ve enzalutamidin dosetaksel öncesi etkinliği de randomize faz 3 çalışmalarla araştırılmıştır. Her iki molekülde de elde edilen yaklaşık 35 aylık genel sağkalım plasebodan anlamlı şekilde üstün bulunmuştur. Mevcut sonuçlardan sonra her iki molekül de FDA tarafından dosetaksel öncesi dönem için de kullanım onayı almıştır. Abirateron 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz gibi CYP17 gen ürünlerini inhibe ederek testesteron sentezini engeller. Prednizon ile birlikte kullanılır. Tedavi sırasında artmış minerelokortikoid aktiviteye bağlı hipokalemi, hipertansiyon ödem halsizlik karaciğer toksitesi

beklenen yan etkileridir.Enzalutamid ise androje reseptörüne bağlanarak antiandrojenik etki gösterir.Epilipsi eşliğinde düşme halsizlik ve nadir norolojik yan etkiler görülebilir.2013 yılında dosetaksel sonrası etkinliği gösterilen bir diğer tedavi radyum 223 dür. Doku penetrasyonu çok kısa olan (2-10 hücre) ve kemik dokusunda yoğun tutulan bir radyoaktif alfa partikül yayıcı radium 223 dosetaksel refrakter izole kemik metastazına sahip KDPK hastalarında faz 3 randomize çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada bildirilen 14,9 aylık genel sağkalım plesebodan anlamlı şekilde üstün bulunmuş ve FDA tarafından izole kemik emtastazlı dosetaksel refrakter olgularda onaylanmıştır¹⁰.

Son yıllarda kalavuzları değiştirecek yeni tedaviler konusunda çok az gelişme elde edilebilmiştir. Günümüzün popüler tedavileri olan immün checkpoint inhibitörleri prostat kanserinde beklentileri karşılamamıştır. Ancak mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-high) tümörlerde pembrolizumab ile mikrosatellit stabil tümörlere kıyasla anlamlı cevap oranları (%50) ve sağkalım üstünlüğü bildirilmiştir¹¹. Son yıllarda prostat kanseri tedavisindeki yeniliklerden bir diğeri de Poly ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleridir. Çift zincir DNA kırıklarının tamirinden sorumlu olan homolog rekombinasyon repair sistem ile ilişkili genlerdeki (BRCA1-2, ATM, PALB2, CHEK2, NBN) mutasyonların neden olduğu kanserlerde, genomun bütünlüğü tek zincir kırıklarının tamiri ile sürdürülmektedir. PARP tek zincir kırıklarının tamirinde rol alan önemli bir enzimdir. Dolayısı ile hücrede bu enzim sisteminin inhibisyonu DNA tamirinin sürdürülememesi sonucu apoptozis ile sonuçlanmaktadır. Metastatik KDPK vakalarında, %12 germline ve %11 somatik olarak üzere yaklaşık %23 oranlarında DNA tamir genlerinde mutasyon sıklığı bildirilmiştir¹². Rekombinant tamir gen mutasyonlu (özellikle BRCA1-2) dosetaksel ve abirateron ya da enzalutamid sonrası ilerleme gösteren hastalarda, PARP inhibitörleri (olaparib, rucaparib, niraparib ve veliparib) ile faz 2 çalışmalarda %30-63 arası cevap oranları bildirilmiştir. Bu alanda devam eden faz 3 çalışmalardan biri olan olaparibin çalışmasının (PROfound) ilk sonuçları ESMO 2019 da sunulmuştur. BRCA1, BRCA2 veya ATM mutasyonluların bir kohort, diğer tamir gen mutasyonluların diğer bir kohortta toplandığı bu çalışmada radyolojik PFS, olaparib kolunda hekimin seçimine bırakılan tedavi koluna göre 2 kat uzamıştır (3,5 aya karşılık 7,39 ay, p<0,0001) ¹³. Tedavi seçeneklerinin tükendiği prostat kanserli hastalarda son zamanlarda kullanıma giren bir diğer tedavi seçeneği lutesyum177-PSMA radyoligant tedavisidir. Ga68-PSMA pet de yüksek afinite (hedef lezyonlarda karaciğer parankiminden fazla tutulum) gösteren hastalarda, radyoaktif beta partikül yayıcı lutesyum 177 nin PSMA inhibitörü PSMA-617 ye bağlanamsı ile elde edilen ve radyoaktivitenin sadece PSMA reseptörü barındıran hücrelere verilmesini hedefleyen bir tedavidir. 22 retrospektif ve bir faz 2 çalışmanın metanalizinde hastaların %46 sında yarıdan fazla olmak üzere toplam %75'inde PSA düşüşü, %37'sinde radyografik parsiyel remisyon 11,8 aylık OS ve 11 aylık PFS bildirilmiştir¹⁴. Halen devam eden radyoligant tedavinin en iyi destek tedavisi ile karşılaştırdığı faz 3 randomize çalışmanın (VISION trial) sonuçları bu değişik tedavi modalitesi için daha kapsamlı kanıtlar sunacaktır.

Sonuç olarak MKDPK'inde tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen hala kür elde etmek mümkün değildir. Özellikle gleason skoru yüksek agresif seyirli hastalar için yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Mottet N et al, EAU–ESTRO-ESRU-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2018
2. Obinata D, Takayama K, Takahashi S et al. Crosstalk of the Androgen Receptor with Transcriptional Collaborators: Potential Therapeutic Targets for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017 Feb 28;9(3).
3. Saad F, Cella D, Basch E et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1404-1416
4. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474
6. Philip W. Kantoff, M.D., Celestia S. Et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411-422.
7. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
8. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187-97
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
11. Abida W, Cheng ML, Armenia J et al. Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):471-478.
12. Pritchard CC, Offit K, Nelson PS. DNA-Repair Gene Mutations in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1804-5.
13. Hussain M, Mateo J, Fizazi K et al. Profound: phase 3 study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.
14. Yadav MP1, Ballal S1, Sahoo RK2 et al. Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Aug;213(2):275-285.

ONKOLOJİDE MOLEKÜLER HEDEFLER: FGFR İNHİBİTÖRLERİ

Atike Pinar Erdoğan

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı/Manisa

Fibroblast growth faktör reseptörü (FGFR) ailesinde 4 reseptör bulunur, bunlar hücre büyümesi, bölünmesi, farklılaşması, yara iyileşmesi ve angiogenезin düzenlenmesinde rol oynar. FGFR sinyal yolağının bozulması onkogeneз, tümör progresyonu ve antikanser tedavilere direnç ile ilişkilidir. FGFR aktive olması spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu sağlar ve bu sayede RAS-MAPK, PI3K-AKT, STAT gibi hücre içi proliferatif sinyal yolları aktive olur. Hemen hemen her kanser türünde FGFR aberasyonu olan tümör alt tipi mevcuttur. En sık ürotelyal kanser (%32), meme kanseri (%18), endometrium kanseri (%13), skuamöz hücreli akciğer kanseri (%13) ve over kanserinde (%9) görülür. FGFR'deki genetik değişimler çeşitli kanserlere sebep olabilir.

Mevcut FGFR inhibitörleri etki mekanizmalarına göre iki tipte sınıflandırılır. Bunlardan küçük molekül inhibitörü bileşikler sitoplazmik kinaz bölgeye bağlanarak ve FGFR'lerin katalitik aktivitelerini ya da tirozinlerin otosforilasyonlarını inhibe ederek etki gösterir. Makromoleküler antikorlar ya da peptit inhibitörleri ise endojen ligandlarla (FGF'ler) yarışarak ekstraselüler yöreye bağlanırlar ve bu sayede FGF-FGFR ilişkisini ve FGFR dimerizasyonunu engellerler.ⁱ

Tarihsel olarak, lokal ileri ve rezektabl olmayan veya metastatik ürotelyal karsinomu olan hastalar için ikinci basamak, taksanlar veya vinflunin ile kemoterapi yaklaşık % 10 objektif yanıt oranı ve ortalama 7 ila 9 aylık ortalama sağkalım ile sonuçlanmıştır.ⁱⁱ Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri gibi yeni ajanlar ile yanıt oranlarının % 13 ila % 21 ve ortalama sağkalımın 10.3 ay şeklinde kısmen daha iyi olduğu söylenebilir.ⁱⁱⁱ Erdafitinib (JNJ-42756493), FGFR1-4'ün güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İlaç farklı solid tümörlerin prelinik modellerinde ve FGFR değişiklikleri olan ürotelyal karsinom ve diğer tümör tiplerini içeren bir faz 1 çalışmasında antitümör aktivitesi göstermiştir.^{iv} Çalışma, Mayıs 2015 ve Mart 2018 arasında 14 ülkedeki hastaları kaydetti. Hastaların tümörleri en az bir FGFR geni ilişkili genetik değişiklik (FGFR3 mutasyonu veya FGFR2 / 3 füzyonu) taşıyordu. Hastalar, cerrahi ile çıkarılamayan bölgesel olarak ileri veya metastatik ürotelyal kansere sahipti. Neoadjuvan veya adjuvan kemoterapiden en az 12 ay sonra veya metastatik hastalık için daha önce en az 1 seans tedavi sonrasında hastalık ilerlemesi öyküleri vardı. Daha önceden immünoterapi kullanmış olmaya izin verildi. Mevcut çalışma sonuçları, günlük 8 mg dozunda oral erdafitinib alan 99 hasta hakkında veri sunmaktadır. Çalışmanın ölçmek istediği birincil sonlanım noktası tedaviye objektif tepki oranıydı. Yanıt oranları ortanca takip süresi 11.2 aydı. Tedaviye objektif yanıt 40 hastada (%40) gözlemlendi (tam yanıt % 3). Daha önce immünoterapi alan 22 hastadan 13'ünde (% 59) yanıt elde edildi. Medyan cevap süresi 5.6 aydı. Ortanca progresyonsuz sağkalım 5.5 aydı. 12 aylık progresyonsuz sağkalım oranı % 19'du. Ortanca genel sağkalım 13.8 ay ve 12 aylık sağkalım oranı % 55 idi.^v FGFR inhibitörlerinin bilinen bir sınıf etkisi olan hiperfosfatemi, hastaların% 77'sinde 24 bildirildi.^{vi} Uzun süreli sekeller olmadan tedavi sırasında hiperfosfatemi sıklığı azaldı, bu da fosfor homeostazının telafi edici mekanizmalarının sonucu olarak değerlendirildi. Proksimal tübüllerden reabsorpsiyon, fosfat (PO4) homeostazını korumada önemli adımlardan biridir. FGFR proksimal tübüllerde eksprese edilir ve FGFR'ye bağlanan FGF23, renal PO4 reabsorpsiyonunu inhibe eder. Erdafitinib ile FGFR sinyalinin inhibe edilmesi, reabsorpsiyonun inhibisyonunu bloke ederek serum PO4 seviyelerinin artmasına neden olur. Serum PO4'teki değişiklikler böbreklerde erdafitinib ile FGFR etkileşimini yansıtır. Serum PO4'teki değişiklikler erdafitinib'e karşı antitümör cevabını da öngördürebilir. Erdafitinib'e maruz kalan tüm bireylerde hiperfosfatemi beklenir ve geçicidir. Serum PO4'teki artışların ~% 35'lik bir antitümör yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{vii} Ciddi (3. ve daha yüksek derece) yan etkiler hastaların % 67'sinde gözlemlendi, % 46'sının tedaviyle ilişkili olduğu kabul edildi. En yaygın yan etkiler hiponatremi (% 11), stomatit (% 10) ve asteni (% 7) idi. Retinal pigment epitelinin ayrılması, el-ayak sendromu, ağız kuruluğu ve cilt veya tırnak olayları gibi nedenlerle yan etkiler 13 hastada (% 13) tedavinin kesilmesine neden oldu. Tedaviye bağlı ölüm bildirilmedi. Sonuç olarak, FGFR genetik değişimine sahip ileri evre ve daha önce tedavi almış

mesane ve idrar yolu kanserli hastalarda erdafitinib kullanımı, hastaların % 40'ında objektif bir tümör yanıtı ile ilişkiliydi. Tedaviyle ilişkili 3. derece veya daha yüksek yan etkiler, hastaların neredeyse yarısında rapor edildi

Meme kanserinde ise Erdafitinibin palbosiklib / fulvestrant'a eklenmesi, FGFR1-amplifiye / ER + hastadan türetilmiş-ksenograftlarda tam yanıt alınmasını sağlamıştır. Bu nedenle, ER, CDK4 / 6 ve FGFR antagonistlerinin kombinasyonlarını kullanan klinik denemeler için FGFR yolağı değişikliklerine sahip meme kanserlerinin değerlendirilmesi önerilmiştir.^{viii} Diğer yandan daha önce kemoterapi ve diğer FGFR inhibitörleri ile tedavi edilen FGFR değişimi olan kolanjiyokarsinom hastalarında geri dönüşsüz bir FGFR inhibitörü olan TAS-120'nin etkinliği değerlendirildi. BGJ398 tedavisi ile progresyon sonrası, FGFR2 füzyon pozitif 6 hastadan 4'ü Kasım 2015 ile Kasım 2017 arasında TAS-120 (NCT02052778) faz I çalışmasına katıldı. RECIST v1.1 kriterlerine bu hastaların 2'sinde kısmi yanıt, 2'sinde stabil hastalık elde edildi. FGFR inhibitörlerinin, FGFR2 füzyon pozitif intrahepatik kolanjiokarsinom olan hastalarda FGFR inhibisyonundan yararlanma süresini uzatabildiğini gösterildi.

ix

FGFR inhibitörlerinin klinik gelişimi ilerledikçe, başlangıçta tümör biyopsilerinin ve ctDNA analizinin klinik çalışmalara dahil edilmesi kritik olacaktır. Bu tamamlayıcı analizler, direnç anlayışımızı kolaylaştırabilir ve heterojen yanıtların altında yatan biyolojiyi aydınlatılabilir.

ⁱ Liang, G., Liu, Z., Wu, J., Cai, Y., Li, X. 2012. "Anticancer molecules targeting fibroblast growth factor receptors.", Trends in Pharmacological Sciences", 33, 10, 531-41.

ⁱⁱ Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 937-40.

ⁱⁱⁱ Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med 2017; 376: 1015-26.

^{iv} Lortot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib (ERDA: JNJ-42756493), a panfibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRa): phase 2 continuous versus intermittent dosing.

^v Lortot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):338-348

^{vi} Chae YK, Ranganath K, Hammerman PS, et al. Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application. Oncotarget 2017; 8: 16052-74.

^{vii} Lortot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib (ERDA: JNJ-42756493), a panfibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRa): phase 2 continuous versus intermittent dosing

^{viii} Formisano L, Lu Y, Servetto A, et al. Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer. Nat Commun. 2019;10(1):1373. Published 2019 Mar 26. doi:10.1038/s41467-019-09068-2

^{ix} Lipika Goyal, Lei Shi, Leah Y. et al. TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cancer Discov August 1 2019 (9) (8) 1064-1079; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0182