

13-15 ARALIK 2019

8. ONKOLOJİDE ARAYIŞLAR Sempozyumu

www.onkolojidearayislar2019.com

İzmir Şubesi
1966

Wyndham Grand Özdilek / İzmir

KONUŞMA ÖZETLERİ
& BİLDİRİ KİTABI

Davet

Sayın Meslektaşım,

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, 03 Temmuz 1992'de kurulmuş olup, kurulduğu tarihten beri hem preklinik hem de klinik alanda multidisipliner çalışma anlayışına uygun şekilde çalışmalarına devam etmiş, aynı zamanda kanser alanındaki hızlı gelişmelere katkı sağlamanın gayreti içinde olmuştur. Son yıllarda kanserin erken tanısından tedavisine kadar pek çok alanda baş döndürücü bir hızla gelişmeler kaydedilmektedir. Bu anlamda kanserin oluşumunda ve çoğalmasında rol alan spesifik moleküler anormalliklerin saptanması ve bu yolaklara yönelik spesifik hedef ilaçların kullanılması ve yine yakın zamanda kanser ve immun sistem ilişkisinin daha iyi anlaşılması ve bu mekanizmalara yönelik imunoterapilerin kullanılması onkoloji alanında çığır açan yaklaşımlar olmuştur.

Enstitümüz ilk olarak kuruluşunun 10. yılı olan 2002 yılında "I. Dokuz Eylül Onkoloji Günleri Sempozyumu" nu düzenlemiştir. O günden itibaren gelenekselleşen bu toplantılara yenilerini ekleyerek devam etmeye çalıştık. Bu yıl sekizincisini düzenlediğimiz bu sempozyumumuzda ana temamızı kanserin moleküller temelleri ve bunlara yönelik tedavi yaklaşımları üzerinde yoğunlaştırdık. Bilindiği üzere moleküler temelli tedavilerin planlanmasında ve tedavi başarısında moleküler testler büyük önem taşımaktadır. Enstitümüzde aynı zamanda temel onkoloji ve translasyonel onkoloji alanlarında yüksek lisans ve doktora programlarının varlığı konuya eğitim ve akademik anlamda da ayrı bir boyut katmaktadır. Bu doğrultuda "Temelden Kliniğe Onkoloji" anlayışı ile hazırladığımız bu programda bir yandan kanserin moleküler temelleri tartışılacak, diğer yandan da bunlara yönelik tedavi seçenekleri ve gelecekten beklentiler ele alınacaktır. Ayrıca her oturumda hem preklinik hem de klinik alandan konuşmacıların biraraya gelmesi sayesinde geleceğe yönelik ortak potansiyel araştırma alanlarının gözden geçirilmesi hedeflenmektedir.

Bu yola gönül vermiş tüm meslektaşlarımızı aramızda görmekten mutluluk duyacağımızı belirtir, saygılarımızı sunarız.

Saygılarımızla.

Düzenleme Kurulu Adına

Prof. Dr. Nur OLGUN
Sempozyum Eş Başkanı

Prof. Dr. İlhan ÖZTOP
Sempozyum Eş Başkanı

Kurullar

SEMPOZYUM EŞBAŞKANLARI

Prof.Dr. Nur OLGUN

Prof.Dr. İlhan ÖZTOP

BİLİMSEL SEKRETERYA

Prof.Dr. Işıl SOMALI

Prof.Dr. Safiye AKTAŞ

DÜZENLEME KURULU

Prof.Dr. Nur OLGUN

Prof.Dr. İlhan ÖZTOP

Prof.Dr. Işıl SOMALI

Prof.Dr. Safiye AKTAŞ

Prof.Dr. Hülya ELLİDOKUZ

Prof.Dr. Yasemin BAŞBINAR

Bilimsel Kurul

(Alfabetik Sıraya Göre)

AHMET ÖZET	MURAT DİNÇER
ALİ ALKAN	MURAT KESER
ALTUĞ KOÇ	NECLA DEMİR
ARZU YAREN	NEZİH MEYDAN
AZİZ KARAOĞLU	NİLÜFER GÜLER
BANU DEMİR	NUR OLGUN
BARAN AKAGÜNDÜZ	NURİ KARADURMUŞ
BURCU ÇAKAR	OKTAY TARHAN
BURÇAK KARACA	OLÇUN ÜMİT ÜNAL
CAVİT ÇEHRELİ	ÖZGÜR TANRIVERDİ
ÇAĞATAY ARSLAN	RÜKSAN ÇEHRELİ
DERYA HOPANCI BIÇAKLI	SABRİ BARUTCA
DİCLE GÜÇ	SADETTİN KILIÇKAP
ELİF ATAĞ	SAFİYE AKTAŞ
ERDEM GÖKER	SEHER NAZLI KAZAZ
FATMA NESLİHAN EMİROĞLU	SEMRA DEMOKAN
FEYYAZ ÖZDEMİR	SEMRA PAYDAŞ
GAMZE GÖKÖZ DOĞU	SİNAN ÜNAL
GÜLDEN DİNİZ	SÜLEN SARIOĞLU
GÜRCAN GÜNAYDIN	ŞUAYİB YALÇIN
HASAN ŞENOL COŞKUN	TAHA REŞİD ÖZDEMİR
HİLAL KOÇDOR	TUĞBA YAVUZŞEN
HÜLYA ELLİDOKUZ	UĞUR YILMAZ
HÜLYA YAZICI	ULUS ALİ ŞANLI
HÜSEYİN SALİH SEMİZ	UMUT VAROL
IŞIL SOMALI	UTKU OFLAZOĞLU
İLHAN ÖZTOP	YASEMİN BAŞBINAR
LALE DOĞAN	YÜKSEL ÜRÜN
MEHMET ALAKAVUKLAR	ZEKİYE ALTUN
MURAT CELİLOĞLU	ZEYNEP GÜLSÜM GÜÇ

8. ONKOLOJİDE ARAYIŞLAR Sempozyumu

13-15 Aralık 2019 / İzmir

13 ARALIK 2019 CUMA

13:30-14:00	Kayıt
14:00	Açılış, Saygı Duruşu ve İstiklal Marşı
14:00-14:30	Açılış Konuşmaları **Prof. Dr. İlhan ÖZTOP** **Prof. Dr. Nur OLGUN** **Prof. Dr. Nükhet HOTAR - REKTÖR (Tensipleri halinde)**
	1. Oturum - Temel Onkoloji Oturumu-I **Oturum Başkanları: Cavit ÇEHRELİ, Ahmet ÖZET**
14:30-14:55	Kanserde Moleküler Yöntemler **Sülen SARIOĞLU**
14:55-15:20	Kanserde Immünolojik Prediktif Belirteçler **Dicle GÜÇ**
15:20-15:35	**Kahve Arası**
	2. Oturum - Temel Onkoloji Oturumu-II **Oturum Başkanları: Nur OLGUN, Murat CELİLOĞLU**
15:35-16:00	Kanser ve Enerji Metabolizması **Lale DOĞAN**
16:00-16:25	Kanserde Mikrobiata İlişkili Yöntemler **Gürcan GÜNAYDIN**
	3. Oturum - Temel Onkoloji Oturumu-III **Oturum Başkanları: Fatma Neslihan EMİROĞLU, Hülya ELLİDOKUZ**
16:25-16:45	Kanser İzleminde Likid Biyopsiler **Altuğ KOÇ**
16:45-17:05	NGS ile Tümör Mutasyon Yükü ve MSI Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi **Taha Reşid ÖZDEMİR**
17:05-17:25	Gen Modifikasyonlarının Kanser Araştırmalarına Katkısı **Banu DEMİR**

8. ONKOLOJİDE ARAYIŞLAR Sempozyumu

13-15 Aralık 2019 / İzmir

14 ARALIK 2019 CUMARTESİ

4. Oturum - Melanoma Oturumu
Oturum Başkanları: Cavit ÇEHRELİ, Ahmet ÖZET

09:00-09:20	Melanomada Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Semra DEMOKAN**
09:20-09:40	Melanomada Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Burçak KARACA**
09:40-10:00	Melanomanın Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Atike Gökçen DEMİRAY**

5. Oturum - Meme Kanseri Oturumu
Oturum Başkanları: Erdem GÖKER, Uğur YILMAZ

10:00-10:20	Meme Kanserinde Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Hilal KOÇDOR**
10:20-10:40	Meme Kanserinde Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Nilüfer GÜLER**
10:40-11:00	Meme Kanserinin Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Çağatay ARSLAN**
11:00-11:20	**Kahve Arası**

8. ONKOLOJİDE ARAYIŞLAR Sempozyumu

13-15 Aralık 2019 / İzmir

14 ARALIK 2019 CUMARTESİ

6. Oturum - Kolorektal Kanser Oturumu
Oturum Başkanları: Şuayib YALÇIN, Feyyaz ÖZDEMİR

11:20-11:40	Kolorektal Kanserde Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Yasemin BAŞBINAR**
11:40-12:00	Kolorektal Kanserde Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Murat DİNÇER**
12:00-12:20	Kolorektal Kanserin Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Nuri KARADURMUŞ**
12:20-13:30	Öğle Yemeği

7. Oturum - Akciğer Kanseri Oturumu
Oturum Başkanları: İlhan ÖZTOP, Ulus Ali ŞANLI

13:30-13:50	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Gülden DİNİZ**
13:50-14:10	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Sadettin KILIÇKAP**
14:10-14:30	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinin Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Seher Nazlı KAZAZ**

8. ONKOLOJİDE ARAYIŞLAR Sempozyumu

13-15 Aralık 2019 / İzmir

14 ARALIK 2019 CUMARTESİ

8. Oturum Ürolojik Tümörler Oturumu Oturum Başkanları: Mehmet ALAKAVUKLAR, Gamze GÖKÖZDOĞU		SÖZLÜ BİLDİRİ OTURUMU Oturum Başkanları: Işıl SOMALI , Zekiye ALTUN
14:30-14:50	Böbrek Tümörlerinde Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Safiye AKTAŞ**	S01 - **Şaban SEÇMELER**
14:50-15:10	Böbrek Tümörlerinde Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Yüksel ÜRÜN**	S02 - **Burcu CANER**
15:10-15:30	Böbrek Tümörlerinin Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Necla DEMİR**	
15:30-15:50	**Kahve Arası**	
9. Oturum - Moleküler Onkolojide Direnç Oturum Başkanı: Semra PAYDAŞ		
15:50-16:20	Moleküler Temelli Tedavilerde Direnç Mekanizmaları ve Direnci Aşma Yolları **Hüseyin Salih SEMİZ**	



13-15 Aralık 2019 / İzmir

14 ARALIK 2019 CUMARTESİ

10. Oturum - Moleküler Temelli Tedavilerde Yan Etki Yönetimi (Vakalar Eşliğinde)
Oturum Başkanları: Sabri BARUTCA, Işıl SOMALI

16:20-16:35	Kardiyovasküler Yan Etkiler ve Yönetimi **Utku OFLAZOĞLU**
16:35-16:50	Endokrin Yan Etkiler ve Yönetimi **Burcu ÇAKAR**
16:50-17:05	Gastrointestinal Yan Etkiler ve Yönetimi **Zeynep Gülsüm GÜÇ**
17:05-17:20	Pulmoner Yan Etkiler ve Yönetimi **Esin OKTAY**
17:20-17:35	Cilt Yan Etkileri ve Yönetimi **Baran AKAGÜNDÜZ**
17:35-17:55	Akılcı İlaç Kullanımı **Murat KESER**

15 ARALIK 2019 PAZAR

11. Oturum - Üst Gastrointestinal Sistem Kanserleri Oturumu
Oturum Başkanları: Hasan Şenol COŞKUN, Arzu YAREN

09:00-09:20	Üst GIS Kanserlerinde Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Zekiye ALTUN**
09:20-09:40	Üst GIS Kanserlerinde Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Umut VAROL**
09:40-10:00	Üst GIS Kanserlerinin Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Olçun Ümit ÜNAL**

8. ONKOLOJİDE ARAYIŞLAR Sempozyumu

13-15 Aralık 2019 / İzmir

15 ARALIK 2019 PAZAR

10:00-10:20	**Kahve Arası**

12. Oturum - Jinekolojik Kanserler Oturumu
Oturum Başkanları: Nezih MEYDAN, Aziz KARAOĞLU

10:20-10:40	Jinekolojik Kanserlerde Temel Moleküler Mekanizmalar (Temel Onkolojik Perspektif) **Hülya YAZICI**
10:40-11:00	Jinekolojik Kanserlerde Moleküler Mekanizmaların Kliniğe Yansımaları (Medikal Onkolojik Perspektif) **Sinan ÜNAL**
11:00-11:20	Jinekolojik Kanserlerin Moleküler Temelli Tedavisinde Medikal Onkologun Temel Onkologdan Beklentileri ve Potansiyel Araştırma Alanları **Özgür TANRIVERDİ**

13. Oturum - Klinik Moleküler Nütrisyonun Bugünü ve Geleceği
Oturum Başkanları: Tuğba YAVUZŞEN, Oktay TARHAN

11:20-11:40	Nutrisyonel İmmunoloji ve Kanser **Rüksan ÇEHRELİ**
11:40-12:00	Hücreden Kliniğe Moleküler Nütrisyon Tedavisi **Derya HOPANCI BIÇAKLI**
12:00-12:10	**Kapanış**

KONUŞMA ÖZETLERİ

KANSERDE MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Prof Dr Sülen Sarıoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Patoloji AD

İnsanlığın kanser ile savaşındaki aşamaların tümü önem taşımaktadır. Doğru tanı sağaltım için temel bir basamaktır.

Kanser tanısında fizik muayeneden moleküler patolojik tanıya çok aşamalı olarak pek çok hekim rol oynamaktadır. Hekimlerin en zorlu savaş alanlarının başında kanser hastalığı gelmektedir ve bu savaşta en büyük görev de uzman hekimlere düşmektedir. Tanı zinciri, fizik inceleme, biyokimyasal ve radyolojik değerlendirme sonrası sitolojik ya da patolojik tanı ve sonra da hastalık yaygınlığının saptanmasına yönelik görüntüleme ile son patolojik değerlendirme olarak sıralayabilirdik. Ancak artık tümör içi heterojenite ve tümör gelişimi sırasındaki değişimlerle tekrar biyopsiler ve sıvı biyopsi ile tümörün farklı tarihlerde tanımlanması da listeye eklenmiştir. Tüm basamakların başarısı dokunun ya da sitolojik örneğin tespit ve saklanması dahil pek çok aşamadan etkilenebilir bu yüzden doğru tanı ve tedavi için çok iyi laboratuvar donanımına gereksinim vardır.

- *Patolojik Tanıda Yanıtlanması Gereken Sorular*

Kanser tanısında yanıtlanması gereken çok sayıda soru vardır. Patolojik tanı bütün bunları yerine getirmek için moleküler yöntemlerden şu farklı amaçlarla yararlanır:

- Bu tümör ne türdür? Örneğin undiferansiye morfolojideki bir tümör bir malign melanom, küçük hücreli karsinom, lenfoma, rabdomiyosarkom gibi çok sayıda farklı tümör olabilir. Bunların tanısı tedaviyi de belirlemede moleküler yöntemler temel basamaktır. Nöroendokrin bir tümörün derecesinin belirlenmesi de tanısal bütünün parçasıdır ve bu günkü sınıflamada tanı için immünhistokimyasal nöroendokrin ayrımlaşma belirteçleri, p53 proteini ve proliferatif belirteçlerin kullanımını kapsamaktadır. Tümör gastrointestinal stromal tümör müdür yoksa başka bir yumuşak doku tümörü müdür?

- Nasıl gelişmiştir? Örneğin kolorektal karsinomda mikrosatellit instabilitenin değerlendirilmesi, Baş boyun tümörlerinde HPV değerlendirilmesi gibi.

- Nasıl tedavi edilebilir? Bu başlıktaki bulgular prediktif faktörler olarak tanımlanabilir ve son derece önem taşımaktadırlar. Kişiselleştirilmiş ya da hedefe yönelik bir yöntemi seçmeyi sağlayacak bir özellik taşıyor mu? Örneğin *HER-2* amplifikasyonu var mı? *KRAS, NRAS, BRAF, EGFR* mutasyonu var mı? PD-L1 ve PD-1 ekspresyonu nasıl?

_Hastalık nasıl seyredecek? Hastalığın nasıl ilerleyeceği bilgisi prognostik belirteçlerle elde dilebilir. Örneğin, tümörlerin patolojik evelemesi ile derecelendirmesi, bugün sadece morfoloji ile değil moleküler patoloji ile yapılmakta olup yukarıda belirtildiği gibi nöroendokrin tümör derecelendirilmesinin doğal bileşenidir.

İmmünhistokimya: Yaygın Kullanılan Moleküler Patolojik Tanı Yöntemi

Patolojik tanı son yıllarda çok daha kapsamlı hale gelmiştir. Patolojik inceleme hastalıkların tanımlanmasını ve sınıflandırılmasını sağlamıştır. İki asıra yaklaşan tanısal görevi daha önceki tüm basamakları kapsarken, gelişen bilgi birikimi ve yöntemlerle çok daha genişlemiş ve ayrıntılanmıştır. Işık mikroskopinin yanına elektron mikroskopinin eklenmesi 1930'lardan başlayarak çok önemli tanımlamaların yapılmasını ve mekanizmalarının anlaşılmasını sağlamıştır. Önceleri kimyasal reaksiyonlara dayanan histokimya önem taşırken 1940'dan sonra immünhistokimya ve immünflöresan yöntemleri gerçek anlamda patolojik tanıya moleküler yöntemlerin girmesidir. İmmünhistokimya morfoloji ve çeşitli hücresel yapıların immünolojik yöntemler kullanılarak değerlendirilmesini sağlayan

çok değerli bir tanısal yöntem olarak gelişmiştir ve günümüzde önemini sürdürmektedir. Hatta elektron mikroskopi gereksinimi azalmıştır.

İmmünhistokimyasal moleküler belirteçler, hücre tür ve ayrımlaşmasını belirlemekten, özgün mutasyona uğramış proteinleri saptamaya kadar çoklu alanlarda kullanımdadır. Çok sayıda immünhistokimyasal biyobelirteç çok farklı alanlarda kanser tanısının bütünselliğinde kullanılmaktadır. Bunun sonucu olarak immünhistokimyasal biyobelirteçler binli sayılarla ifade edilmekte ve etkin kullanımları tanıda çok önemli katkı sağlamaktadır. Bu biyobelirteçlerin uygun seçimi, kullanımı ve yorumu, hasta özellikleri ve morfoloji ile birlikte patoloji uzmanı hekimlerinin sorumluluğundadır. Biyobelirteçlerin ilk tanımlamalarında özgünlüğü öne sürülürken birçoğunun daha sonra beklenmedik pozitiflik ve negatiflikleri olabileceği saptanmıştır. Bütün bunlar göz önünde bulundurularak çoklu belirteçler kullanımı zorunluluğu doğmuştur. İmmünhistokimya eksprese olan çoğu protein moleküllerini tanımlamaya yararken, moleküler yöntemler RNA ve DNA incelemelerini de içermektedir.

DNA Analizi

Kanserde bilinen yaklaşık 29000 genin farklı kesilme (alternatif splicing) ile oluşan 85000 gen ürününün tümünün durumunu bilmek, mutasyon ve varyasyonları saptamak her şeyi çözecek diye düşünülebilir. Oysa eksprese olmayan mutant onkogenler, aşırı eksprese olan onkogenler, eksprese olamayan mutant olmayan tümör baskılayıcı genler tüm tabloyu değiştirebilir. Bu durumun en önemli nedeni epigenetik değişikliklerdir. Öyleyse RNA profili de bize çok şey sağlayabilir. DNA dizisi yanı sıra tüm RNA'yı değerlendirsek sorunu çözebilir miyiz? Yine maalesef yanıtımız evet olmayacaktır. Çünkü mutant bir proteinin üç boyutlu şekli bazen tamamen değişmekte, bazen işlevi etkilenmemektedir. Proteinler için her mutasyon için yapısal biyoinformatik devreye girebilir. Yani sorunumuz oldukça karmaşıktır.

Aslında kanserde bu çok sayıda genden 140 kadarındaki mutasyonun sürücü mutasyon olduğu, çoğu kanserde bunların 2-8'inin bulunduğu düşünülmektedir. Bu mutasyonlara karşı hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiş veya geliştirilmektedir. Ancak bunların mutasyonlarının saptanması da bazen ancak ekspresyonla birlikte anlam kazanmaktadır. Örneğin *HER2* amplifikasyonu bulunan bir tümördecerbB2 protein ekspresyonu düşükse, verilecek antiHER2 tedavi sağlayamamaktadır.

Bu nedenle aşağıda sıralanacak moleküler testler doğru tanı ve tedavi yaklaşımı için ayrıntılı olarak düşünülerek seçilmelidir.

İn situ hibridizasyon:

İn situ hibridizasyon yöntemi hücre ya da dokuda DNA ve RNA ile işaretli nükleotid probların birleşmesine dayanmaktadır. Özellikle amplifikasyon, tek allel delesyon ve translokasyonların değerlendirilmesinde, virüslerin saptanmasında ve bazı tarama testlerinde çok etkin bir seçenektir. İn situ hibridizasyon immünhistokimyada olduğu gibi morfoloji ve moleküler değişiklikleri birlikte değerlendirmeyi sağlar. Flöresan işaretli problar, çok renkli işaretleyiciler ve filtrelerle 24'e kadar farklı işareti eş zamanlı değerlendirme olanağı sağlasa da bu sayı yöntemin kısıtlı kullanımına neden olmaktadır. Özellikle break apart problar yani bir genin ikiye ayrıldığını saptamaya yönelik problar çok farklı DNA bölgelerine olan translokasyonlarda etkindir. Ancak son dönemde geliştirilen aşağıda vurgulanan yeni nesil dizileme çoklu alanda in situ hibridizasyonun yerini alacak gibi görünmektedir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve Dizileme

DNA ve RNA izolasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu ve oluşan ürünlerin daha sonra ya da sentez sırasında değerlendirilmesi (real time polimeraz zincir reaksiyonu) son derece etkin yöntemler olup mutasyonların tanımlanmasında yaygın olarak kullanılmışlardır.

PCR ürünlerini kullanan önce Sanger daha sonra pyro ve en son yeni nesil dizileme (NGS) çok daha ön plana çıkmıştır. Parçalanan DNA'nın hedeflenen bölgelerinin, sentez sırasında hızla nükleotid sıralaması

belirlenebilmekte, daha sonra parçalanmış DNA parçası bilgileri biyoinformatik programlar ile hizalanmaktadır. Aynı bölge defalarca okunmaktadır. Ortaya çok büyük bir veri ve bu veriyi analiz etmek için de biyoinformatik programları gereksinimi çıkmaktadır. NGS biyoinformatik veri değerlendirme basamakları veri ön süreci ve kalite denetimi, okuma haritalaması, yerel hizalama, baz kalitesi kalibrasyonu, varyant belirleme (tek nükleotid farklılığı, mutasyonlar, indel, yapısal varyasyonlar), varyant işaretleme, ilişki testi (varyantlar ve hastalıklar arası ilişki) olarak sıralanabilir.

Tümör izlemindeki değişikliklerin belirlenmesi için sıvı biyopsi, kan, idrar, assit sıvısı gibi sıvılardaki DNA'nın değerlendirilmesini içerir. Henüz, öncelikle ulaşılabilen nüks tümör varsa biyopsi yapılıp bu materyalde moleküler patolojik inceleme yapılması önerilmekte olsa da sıvı biyopsi de güvenilirliği giderek artan bir yöntemdir.

Günümüzde NGS platformları çok iyi kalite kontrol araçları ve biyoinformatik ile desteklenmektedir. Bununla birlikte bir genin mutant, mutasyonun da patolojik olduğu kararı ile ilgili güçlükler sürmektedir ve tüm desteğe rağmen, bu karar uzman patoloğun sorumluluğundadır. Tümör mikroçevresi ve tümör birlikte analiz edilmekte somatik mutasyonların sıklığı zaten düşük olabilen tümör dokusunda mikroçevreye bağlı DNA farklılıkları saptanan mutasyon sıklığını düşürebilmektedir. Tümörün farklı alanlarının analizi de farklı mutasyonların saptanmasına neden olabilir. Toplumda doğal olarak bulunan varyantların ve zararsız mutasyonların ayıklanması, gerçekten etkin mutasyonların belirlenmesi gereklidir. Sürücü mutasyonların belirlenmesi önemlidir.NGS şu an için moleküler patolojik tanıda altın ölçüt olarak görünmektedir. Kanser türlerine göre tanı ve hedefe yönelik sağaltım seçenekleri için anlamlandırılabilir paneller belirlenmesi gündemdedir.

Bunun dışında, mutasyon yükünün belirlenmesi amacıyla çok sayıda DNA bölgesinin içerildiği paneller değerlendirmeye alınabilir. Bu verinin immünoterapi yanıtının öngörülmesi için PD-1, PD-L1 ekspresyonu gibi önem taşıyacak bir piyobelirteç olma olasılığı bulunmakta özellikle malign melanom ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında etkin olabileceği düşünülmektedir.

Kanser ile ilgili hedefe yönelik tedavinin gelişimi hastalar ve hekimler için yüz güldürücü sonuçları getirmektedir. Temel onkolojinin de çabaları ile İlaç çeşitliliği arttıkça hedef de genişlemektedir. Bu durum patolog ve onkologların elele çalışmalarını da her geçen gün arttırmaktadır.

Kaynaklar:

1- Bartlett JMS, Shaaban A, Schmitt F. Molecular Pathology (Türkçe) O'Tıp Kitabevi, 2017

2- Coleman WB, Tsongalis GJ. Molecular Pathology 2nd ed. Academic Press, 2017

3- Leonard DGB Molecular Pathology in Clinical Practice, Springer, 2007

4- Shindo Y, Hazama S, Tsunedomi R, Suzuki N, Nagano H. Novel Biomarkers for Personalized Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel). 2019 Aug 22;11(9).

5- Uzun E, Sarioğlu S. Techniques for Maximizing the Performance of Molecular Pathology Testing: Responsibilities of All Pathologists. Turk Patoloji Derg. 2018;34(2):113–126.

6- Wang X. Next- Generation Sequencing Data Analysis, Taylor and Francis, 2016

KANSER VE ENERJİ METABOLİZMASI

A.Lale Doğan

Hacettepe Üniversitesi, Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Diferansiye normal hücreler, anabolik işlevlerdeki enerji ihtiyacını karşılamak için esas olarak mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yolunu kullanırlar. Diğer yandan, kanser hücrelerini normal hücrelerden farklı kılan önemli özelliklerinden bir tanesi aerobik glikolizin hızlanmasıdır. Bu fenomen "Warburg Etkisi" olarak tanımlanmaktadır. Glukoz metabolizmasında, glikolizin yanısıra, glukoza ihtiyaç duyan diğer yolaklar da önem taşır. Bu yolaklar, ribonükleotit sentezinde görev alan pentoz fosfat yolu, proteinlerin glikozilasyonunda görev alan heksozamin yolağı, glukozun depolanmasını sağlayan glikojenez ve aminoasitlerin sentezinde görevli olan serin biyosentezi olarak sıralanabilir. Kanser hücrelerinde ekspresyonu veya aktivitesi artan enzimler ve taşıyıcı proteinler; GLUT1(glukoz taşıyıcı protein), HK2 (hekzokinaz 2), PFKFB3(6-fosfofrukto2-kinaz/fruktoz-2,6-bisfosfataz), ALDOA(aldolaz), LDHA(laktat dehidrogenaz) ve MCT1-4 (monokarboksilat taşıyıcı protein) proteinidir. Kanser hücresinde, PKM2 (pirüvat kinaz) tepkimesi ise yavaşlamaktadır. Bu yavaşlama sayesinde, hızlı seyreden glikolitik yolun ara metabolitleri, özellikle serin biyosentezi ve pentoz fosfat yolu için substrat görevi görürler. Laktat dehidrogenaz aktivitesinin hızlanması kanser hücresinde NAD rejenerasyonuna yol açar. Birçok onkoprotein, kanser hücrelerinde glukoz metabolizmasının hızlanmasını kolaylaştıracak şekilde, enzimlerin ve taşıyıcı proteinlerin sentezini ve aktivitelerini değiştirmektedir. Glukoz metabolizması kanser hücresinin anabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde hızlanmaktadır. Kanser hücresi glukozun az veya yetersiz olduğu koşullarda, glukoneogenez aracılığı ile anabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmektedir.

NGS İLE TÜMÖR MUTASYON YÜKÜ VE MSI DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Taha Reşid ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi, İzmir, Türkiye

Son yıllarda, immünoterapiler, cilt, mesane, akciğer ve böbrek kanserleri ve yanlış eşleşme onarım bozukluğu olan tümöre sahip bazı hastalar için büyük umut vaat etmektedirler. Özellikle immün kontrol noktalarını (CTLA4 ve PD-1/PD-L1) hedefleyen bir antikor sınıfı olan kanser immünoterapisi (immune checkpoint inhibitors – ICI) en umut verici yaklaşımlardan biri olarak görülmektedir. Bu ajanlar, immün kontrol noktası blokajı yoluyla antitümör aktivitesini artıran yolakları düzenler. Kanser immünoterapisi oldukça etkili olsa da sadece bazı hastalar bu tedavilere cevap vermektedir. Dolayısıyla bu tedavilerden fayda elde etme olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemeye yönelik çalışmalar gündeme gelmiştir. Bu amaçla immünohistokimya (IHC) ile PD-1/PD-L1 protein ekspresyonunu ölçen analizler, bu ilaçların bazıları için tamamlayıcı tanı olarak kabul edilmektedir. Ancak PD-1/ PD-L1 ekspresyonunun ölçülmesi ve yorumlanması zor olabilmekte ve immünoterapiye yanıtın tahmininde kesinlik bildirememektedir. Yakın zamanda, bazı araştırmacılar ICI tedavisine verilen cevap ile tümör genomundaki yüksek sayıdaki 'tek nükleotit varyant' (single nucleotide variant-SNV) sayısı arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarda, melanomda, ürotelyal karsinomda ve küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) hastalarının bir alt grubunda ICI yanıtı için umut verici bir öngörücü biyobelirteç olarak gösterilen ve 'tümör mutasyon yükü (TMB)' olarak adlandırılan bu durum, genellikle megabaz tümör genom başına saptanan toplam 'sinonim olmayan tek nükleotit varyant' (nonsynonymous single nucleotide variants) sayısı olarak ifade edilmektedir. Yüksek TMB, artan sayıda yeni (novel), mutant peptid antijenlerinin (neoantijenler) üretilmesi yoluyla verilen ICI cevabı ile ilgilidir, bu da neoantijen sunan tümör hücrelerinin sitotoksik CD8+ T hücreleri tarafından daha iyi tanınması ve öldürülmesiyle sonuçlanmaktadır. 'Tüm ekzom dizilimi' (Whole exome sequencing-WES) daha önce TMB'yi ölçmek için kullanılmıştır. WES ve bazı olgularda daha küçük gen panelleri ile ölçülen TMB seviyelerinin immünoterapiye yanıt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Melanom ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile ilgili çalışmalar, WES ile ölçülen yüksek TMB değerlerinin immünoterapilere daha iyi yanıt oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Kanser immünoterapisine cevapta yüksek seviyedeki mikrosatelit instabilitesi (MSI-H+), öngörücü ve prognostik bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda, Lynch Sendromu ile bağlantılı klasik kanserlere ek olarak, çeşitli kanser türlerinde MSI-H+ tespit edilmiştir. MSI testi, kolorektal adenokarsinomunda nivolumab monoterapisi ve nivolumab/ipilimumab kombine tedavisi için bir tamamlayıcı test olarak FDA onaylıdır. Ek olarak, MSI testi, tüm solid tümörlerde pembrolizumab

immünoterapisi için FDA onaylı bir tamamlayıcı testtir. MSI-H+'liği için klinik testler şu anda öncelikli polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya immünohistokimya (IHC) analizleriyle yapılmaktadır. Bununla birlikte, MSI-H+'liği saptamakta kullanılan MSI-PCR ve MSI-IHC yöntemlerinin sahip oldukları kısıtlamalarının üstesinden gelmek için bu testlere göre birçok avantaja sahip yeni nesil dizileme (NGS) tabanlı yaklaşımlar ve yeni hesaplama yöntemleri geliştirilmiştir. Örneğin, NGS ile, PCR tarafından tespit edilen sadece 5-7 mikrosatelit lokusu ile kıyasla binlerce mikrosatelit lokusu analiz edilebilmektedir.

NGS ile yapılan TMB ve MSI analiz çalışmalarının, kanser immunoterapisinden fayda sağlayacak hastaların tespit edilmesinde öngörücü bir biyobelirteç olarak kullanımının önemi giderek artmaktadır.

GEN MODİFİKASYONLARININ KANSER ARAŞTIRMALARINA KATKISI

Ayşe Banu Demir[1]
[1]İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Balçova/İzmir

Genetik modifikasyon, en genel tanımı ile bir organizmanın genetik yapısının değiştirilmesi işlemi olarak açıklanabilir. Gen modifikasyon teknolojileri, DNA üzerinde değişiklik yapılarak çeşitli karakterlerde değişime yol açan teknolojiler olarak adlandırılmaktadır. İlk genom modifikasyonu teknolojisi 1900lü yılların sonlarına doğru gerçekleştirilmiş ve günümüze kadar olan süreçte gerçekleşen gelişmeler ile genetik alanı için önemli bir fırsat oluşturmuştur. Homolog rekombinasyon prensibine dayalı ilk uygulamadan itibaren DNA zinciri üzerinde çift zincir kırıkları yaratma ve DNA tamiri prensibine dayalı zinc-finger nucleazlar (ZFN), Transkripsiyon aktivatör-benzeri efektör nukleazlar (TALEN) ve CRISPR-Cas gibi birçok yeni teknoloji geliştirilmiştir. Son yıllarda CRISPR-Cas sistemi özellikle tıp alanındaki araştırmalarda sıkça kullanılmaya başlanmış ve bu yöntemin uygulanması ile kanser alanındaki gelişmeler hızlanmıştır. Genetik modifikasyonlarının hücre hatlarına, organlara ve hayvanlara hızlı bir şekilde uygulanabilirliği ile gen değişimlerini fonksiyon-kaybı ve fonksiyon-kazancı açısından neredeyse tüm-genom taramaya kadar genişletebilmektedir. Kanser hayvan modellerinin oluşturulmasındaki rolü ile *in vivo* kanser araştırmalarına da hız kazandırmıştır. Yeni gen modifikasyon teknolojilerinin, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının yanısıra, gen terapisi ve immünoterapötik uygulamalar gibi kanser araştırmalarının birçok alanında yeni ufuklar açarak büyük katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Özellikle DNA çift-zincir kırıkları ile düzenlenen genom modifikasyonları kanser araştırmalarında “oyun-değiştirici” teknolojilerdir. Ancak aynı zamanda gen modifikasyonları gerçekleştirilirken oluşabilecek tümörgenez riski, beklenmeyen heterojenite ve farklı hedef modifikasyon çıktıları gibi olasılıklar nedeniyle de dikkatli olunması gereken uygulamalardır.

MELANOMADA TEMEL MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Prof.Dr. Semra Demokan

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Melanositlerin malin tümörü olan melanom, son yıllarda artan insidans (%5,5) ve mortalite (%1,2) oranlarıyla en ölümcül cilt kanseri formudur. Lokalize bir tümörün cerrahi rezeksiyonu uygulanan erken tanı konulmuş melanom hastalarında ortalama sağkalım oranı %99'dur. Bununla birlikte, ileri evre tümörlü ve lenf nodlarına metastaz yapmış hastalarda sağkalım 6 ay civarında olup, 5 yıllık sağkalım oranları %5'tir. UV başta olmak üzere deri tipi (açık ten), melanositik nevus sayısı, displastik nevus varlığı, kseroderma pigmentozum, önceden var olan melanom öyküsü, bazal veya skuamöz hücreli karsinom geçmişi, aile hikayesi, mesleki maruziyet, immün sistemin baskılanması gibi faktörler malin melanom ile ilişkilidir. Melanom vakalarının yaklaşık %10'u ailesel olup melanom gelişimi ile ilişkili genetik değişikliklerin çoğunun somatik mutasyon kaynaklı olduğu bilinmektedir. melanomda ençok gözlenen genetik değişiklikler *BRAF, KIT* ve *NRAS*'ın onkogenik formları ile *PTEN, p53* ve *p16INK4a* gibi tümör baskılayıcı genlerin kaybıdır. MAPK sinyal yolağının iki önemli genindeki (*BRAF* ve *NRAS*) somatik mutasyonlar melanomların yaklaşık %70'inde görülmektedir. Gen-çevre etkileşiminin fenotipe yansımasını en iyi açıklayan kanser tiplerinden biri melanomdur. Genellikle UV maruziyeti melanomda, *BRAF* (*BRAFV600E*) mutagenezine neden olup güneş yanığına uğramış bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. Kanserde genetik değişiklikler kadar epigenetik değişikliklerinde etkili olduğu bilinmektedir. Tümör baskılayıcı genlerin promoter bölgelerindeki, CpG adalarının metillenmesi nedeniyle genlerin işlevini yitirdiği ve yine bu bölgelerdeki metilasyon kaybıyla onkogenik özellikteki bazı genlerin işlev kazandığı bidirilmiştir. *Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A* olan *p16INK4a* promoterinin hipermetile olduğu ve nodüler melanom (kutanöz alt tipi) örneklerinde hasta sağkalımının azalması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Amerikan Sağlık Enstitüsü'nün verilerine göre melanomun morbidite oranında artış gözlenirken son yıllarda yeni immunoterapi ilaç keşifleri ile mortalite oranlarında az da olsa azalma sağlanmıştır. Anti-PD1 ve anti-CTLA-4 inhibitörlerinin kombine kullanımlarının melanomlu hastalardaki sağkalım oranında artışa neden olduğu bilinmektedir. Melanomun karsinogenez mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmaların devam etmesi ile hastalığın erken tanı, tedavi ve takibinde oldukça önemli gelişmelerin sağlanacağı düşünülmektedir.

MELANOMANIN MOLEKÜLER TEMELLİ TEDAVİSİNDE MEDİKAL ONKOLOGUN TEMEL ONKOLOGDAN BEKLENTİLERİ VE POTANSİYEL ARAŞTIRMA ALANLARI

Dr.Atike Gökçen Demiray

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı-DENİZLİ

Melanom agresif bir tümör olup dünya genelinde insidansında artış vardır. Son dönemde preklinik çalışmalar ile hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılması ve tedavi alanındaki gelişmelerle birlikte melanom onkolojinin temel araştırma konularından biri olmaya devam etmektedir. İçinde bulunduğumuz on yıl melanom patogenezinde ve tedavisinde çığır açmıştır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile MAPK yolağında görevli enzimleri hedefleyen BRAF ve MEK inhibitörleri son dönemde tedavi paradigmasını değiştirmiştir. Yeni hedeflerin tanımlanması ve tedavi seçiminde etkili parameterelerin belirlenmesi önümüzdeki dönemin temel inceleme konuları olacaktır. Bu yeni tedavilerin ile metastatik melanomda tedavi seçiminde ve yönetiminde yanıtı predikte eden biyobelirteçelerin bulunmasına ve validasyonuna ihtiyaç vardır.

İmmünoterapideki önemli gelişmelere paralel olarak melanomun moleküler biyolojisinin açıklanmasında da kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır. Hücre çoğalmasını ve anjiogenezi indükleyen apoptozisi engelleyen, konak immün yanıtından kaçmaya yardımcı olan sinyal yolaklarının tanımlanması hem hastalığın temellerini anlamada hem de hedefe yönelik tedavi geliştirlmesinde önemlidir. Melanogenezde MAPK ve PI3K yolakları hücre çoğalmasını sağlayan iki temel sinyal sistemidir.MAPK yolağı melanomda hemen daima overeksprese olur ve olguların büyük çoğunluğunda bu yolakta rol alan proteinleri kodlayan genlerde spesifik nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu genetik değişiklikler arasında yer alan BRAF mutasyonu melanom hastalarının %40-50 sinde gösterilmiş olup hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında en önemli gelişmelerden biri olmuştur. Bu yolakta ayrıca NRAS, CKIT, NF1, GNAQ/GAQ11 onkogenlerinin hiperaktivasyonu tespit edilmiştir. MAPK yolağının kaskat proteinlerinden bir diğeri olan mitojen –aktive protein kinazın (MEK) da melanom tedavisinde hedeflenebilir olduğu gösterildi. BRAF inhibitörleri melanom tedavisinde etkin olmalarına rağmen bu ajanlara karşı hücresel düzeyde görülen direnç klinik faydanın süresini sınırlandırmaktadır. Bu direnç mekanizmalarını aşmayı amaçlayan araştırmacılar hedefe yönelik kombinasyon tedavilerini gündeme getirmiştir.

Yüzeyel yayılan melanom en sık görülen melanom subtipi olup, BRAF mutasyonu daha sıktır. Lentigo tipinde BRAF mutasyonu nadir görülür ve görüldüğünde genellikle V600K tipindedir. En sık görülen mutasyon tipleri NF1 inaktivasyonu (%30), CCND1 kopya sayı artışı, KIT aktivasyon mutasyonu ve TP53 mutasyonudur. Akral melanomda BRAF mutasyonu %15 dolayında iken KIT mutasyonu %15-40 dolayındadır. Akral melanomlarda en sık görülen mutasyonlar CCND1, hTERT CDK4, RICTOR, KIT ve PDGFRA mutasyonlarıdır ve hastalığın erken döneminden itibaren saptanabilir. Kanser Genom Atlas Network tarafından son yıllarda yapılan bir çalışmada kutanöz melanom sık görülen mutasyonlarına göre BRAF mutant, RAS mutant, NF1 mutant ve Triple –WT olmak üzere dört subtipe ayrılmıştır. BRAF somatik mutasyonu %52, RAS mutasyonu %28 (büyük bölümü N-RAS tipinde), NF1 mutasyonu %14 ve üç mutasyonun da görülmediği Triple-WT de %14 lük bölümü oluşturmuş. Bu subtiplerde genetik değişiklikler/moleküler yolaklar araştırıldığında RAS (N/H/K)-MAPK-AKT yolağı, RB1/CDKN2A hücre siklus yolağı ve MDM2/TP53 apopitoz yolağı sırasıyla olguların %91, %69, %19 unda saptanmış. CDKN2A/B değişikliği tüm subtiplerde benzer oranlarda görülürken CDK4 ve CCND1 amplifikasyonu Triple-WT subtipinde daha sık, RB1 mutasyonu da NF1 subtipinde daha sık görülmüş. PTEN mutasyon ve delesyonları BRAF mutant

melanomda daha sık, AKT3 amplifikasyonu ve aşırı elspresyonu RAS, NF1 ve Triple-WT subtiplerinde daha sık saptanmış.

Melanomda arayış ve beklentilerimiz ; yeni hedefleyici moleküller bulmak, mevcut tedavilere direnci çözmek, tedavi yanıtını ve toksisiteyi predikte eden biyobelirteçler bulmak, prognostik faktörleri belirlemek olacaktır.Gelişmekte olan yeni yolaklara yönelik tedaviler arasında HDAC inhibitörleri (entinostat), IDO-1 inhibitörü, anti-GITR, anti-LAG-3 lerin immünoterapi ile kombinasyonları yer almaktadır.

Melanom inhibitör aktivite (MIA) melanom hücrelerinde eksprese olup normal melanositlerde eksprese olmayan bir moleküldür. Evre bağımlı olarak serum düzeyi yükselir ve en yüksek ileri evre hastalıkta gözlenir. BRAF inhibitörleri kullanan hastalarda MIA prognostik öneme sahiptir. MIA düşüşü progresyonsuz sağkalım artışı ile ilişkilidir. Seum IL-8 düzeyi ile BRAF inhibitör ve ipilimumab tedavisine yanıt arasında korelasyon gösterilmiştir.Tedaviye yanıt verenlerde serum IL-8 düzeyi azalırken, tedavi ile progresyon gösterenlerde IL-8 düzeyi artar.

İleri evre melanomda cfDNA da BRAF V600E analizinin, BRAF inhibitör tedavinin monitorizasyonunda yararlı olduğu düşünülmektedir.Azalmış mutant kopya sayısı tedaviye yanıt ile ilişkili iken, artmış kopya sayısı tedaviye dirençli mutasyon varlığı ve progresyon ile ilişkilendirlmiştir.

Malign melanomun beyin metastazı patogenezinde PI3K/AKT sinyal yolağı aktiftir ve PTEN kaybı vardır. CD271(nerve growth factor receptor) ekspresyonunun beyin metastazında ekstrakranial metastazlı hastalara göre daha yüksek düzeyde olduğu gösterilmiş ve beyin metastazına tropizm oluşturabileceği öne sürülmüştür. Ek olarak kan beyin bariyerinin önemli bir bileşeni olan SSS vasküler endotelyal hücrelerin düşük düzeyde adezyon molekülü eksprese etmeleri ve yüksek düzeyde ilaç pompalama sistemlerine sahip olmaları tedavi direnci oluşturabilmektedir.

KAYNAKLAR:

1-Mattia G, Puglisi R, Ascione B, et al. Cell death-based teratments of melanoma: conventional tretaments and new therapeutıc strategies. Cell Death &Disease.2018;9(2):112.

2-Daud AI, Loo K, Pauli ML, et al.Tumor immune profiling predıcts response to anti-PD-1 threapy in human melanoma. J Clin Invest.2016;126(9):3447-52.

3-Smithy JW, Moore LM, Pelekanou V, et al. Nuclear IRF-1 expression as a mechanısm to assess '' Capability'' to expres PD-L1 and response to PD-1 therapy in metastatıc melanoma. J Immonother Cancer.2017;5:25.

4-Merhavi-Shoham E, Itzhaki O, Markel G, et al. Adoptive Cell Therapy for Metastatıc Melanoma. Cancer J. 2017;23(1):48-53.

5-Eisenstein A, Gonzalez EC, Raghunathan R, et al. Emerging biomarkers in cutaneus Melanoma. Mol Diagn Ther. 2018.

6-Gaiser MR, Von Bubnoff N, Gebhardt C, et al.Liquid biopsy to monıtor melanoma patients. J Dtsch Dermatol Ges.2018;16(4):405-14.

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE TEMEL MOLEKÜLER MEKANİZMALAR (TEMEL ONKOLOJİK PERSPEKTİF)

Prof. Dr. Gülden DİNİZ
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıbbi Patoloji AD

Akciğer kanserlerinin büyük çoğunluğu ileri yaşta ve sınırlı sayıda tedavi alternatifi kalmış hastalarda teşhis edilir. Akciğer kanserinin gelişimi tümörogenezin birçok fazdan geçmesiyle oluşur. Bu gelişim genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerle iç içedir. Bu faktörler çeşitli onkogenlerde ve tümör supresor genlerde disregulasyona yol açarak, kanserle ilişkili sinyal yolaklarını aktive ederler. Akciğer kanserleri uzun yıllar histolojik tiplerine göre sınıflandırıldılar ve pratikte en önemli ayırım, bir akciğer kanserinin küçük hücreli olup olmadığının belirlenmesi idi. Son zamanlarda ise akciğer kanserinin özellikle adenokarsinomun büyümesini indükleyen birçok molekül keşfedildi. Bu yüzden histopatolojik değerlendirmede, özellikle de adenokarsinomların ayrımında hedefe yönelik moleküler testlerin kullanlması amaçlanmaktadır. Dünya sağlık örgütünün (DSÖ/ WHO) 2015 sınıflamasında da akciğer kanserlerinin histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmasında tümörün gelişimde yer alan moleküler anormalliklere odaklanılmıştır.

WHO 2015 sınıflamasında yapılan en önemli değişikliklerden biri de küçük hücreli akciğer karsinomlarının büyük hücreli nöroendokrin tümörler ve karsinoid tümörlerle birlikte nöroendokrin tümörler olarak gruplandırılmasıdır. KHAK'da birçok genomik değişiklik tanımlanmasına rağmen henüz hastalığa yönelik tedaviler bulunamamıştır. Akciğer tümörlerinde birçok driver mutasyonlar saptanmıştır. Yürütücü mutasyonlarla ilişkili moleküler anormalliklerin gözlendiği kanserlerin keşfi etkili hedefe yönelik tedavilerin de gelişmesine yol açmıştır. Akciğer kanserlerinin kompleks biyolojisinin anlaşılması, özellikle de EGFR, KRAS, BRAF, ERBB2 gibi onkogenlerdeki aktivasyonun ALK, ROS1, RET translokasyonlarının ya da MET, FGFR1 amplifikasyonlarının keşfi; hedefe yönelik tedavilerin gelişmesini sağlamıştır. Bu nedenle biyopsi materyali sadece tanısal amaçlı kabul edilmemeli, moleküler çalışmalarda kullanılabileceği düşünülerek maksimum verimde kullanmaya çalışılmalıdır. Ek olarak immünhistokimyasal ve moleküler analizlerde kullanılmak üzere sitolojik örneklerden hücre blokları hazırlanmalıdır.

Önceki çalışmalar göstermiştir ki temel yürütücü mutasyonların birçoğu ağırlıklı olarak hiç sigara kullanmamış ya da hafif sigara içenlerde görülürken, diğerleri genellikle uzun yıllar sigara kullanımı olanlarda gözlenmektedir. Bunlara ek olarak bu değişiklikler özellikle adenokarsinomlarda belirlenmiştir. Örneğin birçok temel reseptör tirozin kinaza yönelik yürütücü mutasyonlar EGFR mutasyonu gibi ya da ALK, RET, ROS1 translokasyonları gibi değişiklikler sigara içmeyen ya da hafif kullanımı olanlarda gözlenen adenokarsinomlarda görülürken, sigara içenlerde gözlenen adenokarsinomlarda KRAS ve BRAF mutasyonları görülmektedir. Fakat bu ilişki kesin olmadığından hastanın sigara öyküsü ya da tümörün alt tipi hastaya uygulanacak moleküler testleri ekarte ettirmez.

Dört tirozin kinaz reseptörü: HER-1 (EGFR), HER-2/neu (ERBB2), HER-3 (ERBB3), ve HER-4 (ERBB4) epidermal büyüme faktör ailesine (ERBB ailesi) aittir. Ligandın reseptöre bağlanmasından sonra, EGFR reseptörleri homo- ve heterodimerize olurlar ve intrasellüler tirozin kinaz alanının otofosforilasyonunu indüklerler. Böylece, hücrenin büyümesini, çoğalmasını, farklılaşmasını ve sağ kalmasını sağlayan olayların moleküler basamakları tetiklenir. Günümüzde uygulanan birçok tedavi yaklaşımı EGFR'ye yöneliktir. Hastalar mutasyon durumlarına göre EGFR pozitif ve EGFR negatif tümörler olarak ayrılırlar. EGFR pozitif hastalar konvansiyonel kemoterapiye %60 cevap oranı gösterirler. EGFR-TKIs sensitif mutasyonlar EGFR geninin TK bölgesinin 18-21 ekzonunda bulunurlar. Ekzon 19'un kısa delesyonları, n747-750 aminoasit kümeleri ve spesifik ekzon 21 mutasyonları (L858R)

bütün mutasyonların %90'ını oluşturur. Küçük molekül EGFR inhibitörlerine sensivite, L508R mutasyonları ve ekzon19 delesyonlarında en yüksektir. Birçok ekzon20 insersiyonları bu ilaçlara dirençlidir. Ayrıca birçok hasta direnç geliştirir ve ikincil direncin en önemli iki kaynağı T790M mutayonu ile MET veya ERBB2 onkogenlerinin amplifikasyonudur.

ERBB2/ HER2 mutasyonları, akciğer karsinomlarının %1-5'inde gözlenir. EGFR-TKI ile tedavi birçok KHDAK'da fayda sağlamaz. Başlangıçta Asyalı, kadın, sigara içmemiş ve adenokarsinoma sahip hastalar EGFR-TKI'lardan yüksek oranda klinik fayda sağlamışlardır. EGFR genindeki exon 18, 19 ve 21 mutasyonları 2004 yılında keşfedilmiş olup; EGFR aktive eden gen mutasyonları daha çok adenokarsinomlarda gözlenir ve skuamöz hücrelilerde bu oran düşüktür. Adenoskuamöz karsinomlarda da bu mutasyonlar gözlenebilmektedir. Somatik EGFR mutasyonları Avrupa kökenli hastalarda gözlenen akciğer adenokarsinomlarının %10- 20'sinde pozitifken, Doğu Asya kökenli hastalarda bu oran %50'dir. Oran bölgesel sigara içme oranlarına göre de değişmektedir. Fazla sigara içilen bölgelerde EGFR mutasyonları düşük, KRAS mutasyonları yüksek oranda gözlenmektedir.

KRAS mutasyonları KHDAK'larında en sık gözlenen moleküler anomalidir. Ayrıca akciğer adenokarsinomlarında gözlenen reseptör tirozin kinaz/ RAS/ RAF yolağındaki onkogenetik değişikliklerin en sık gözlenenidir. RAS proteinleri 1960'larda keşfedilmiş GTP kinaz proteinleridir. GTP- RAS hücresel büyümede görevli birçok yolağı stimüle eder. KRAS mutasyonları NSCLC'lerin %25-30'unda gözlenir. En çok adenokarsiom alt tipinde gözlenir. KRAS mutasyonlarında G12C, G12V, G12D, G12A ve diğer G12, G13 mutasyonları sırasıyla hastaların %40, %21, %17, %10, %12'sinde gözlenir. Sigara geçmişi NSCLC'un moleküler profilini etkiler. KRAS mutasyonları sigara içenlerde %25-%35 oranına ulaşırken, sigara içmeyenlerde sadece %5'dir. KRAS mutasyonlarının 54 tipleri de sigara geçmişi ile ilişkilidir. Sigara içmeyenlerde en çok gözlenen KRAS mutasyonu G12D iken (%56) G12C sigara içenlerde en sık gözlenen mutasyondur (%41). Somatic KRAS mutasyonları Avrupalı hastaların %30'unda gözlenirken, Doğu Asyalılarda %10 oranında gözlenir. KRAS ve EGFR mutasyonları birbirlerinden bağımsız olarak gelişirlerler ve EGFR mutasyonuna sahip KHDAK'lar daha iyi prognoza sahipken, KRAS mutasyonuna sahip olanların prognozu daha kötüdür. RAS yolağına ait diğer moleküler değişiklikler NKHDAK hastalarının %25'inde gözlenir (EGFR %10- 23, BRAF %2, HER2 %1, NRAS %0,2 ve MET amplifikasyonları %2). KRAS mutasyonlarının negatif prognostik değerleri ile standart kemoterapi ve hedeflenmiş tedavi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. KRAS mutasyonlu KHDAK hastalarına yönelik, birçok tedavi geliştirilmektedir. Klinik etki RAS aktivasyonunu direk inhibe ederek değil, MEK yolağının inhibisyonu ile sağlanmaktadır. Özet olarak KRAS mutasyonları adenokarsinomlu, sigara içen, Avrupalı ve EGFR'ye yönelik tedavilere kötü cevap veren hastalarda yüksek oranda gözlenir. Fakat ne yazık ki KRAS mutant akciğer adenokarsinomlarına yönelik etkili bir tedavi henüz yoktur. Akciğer adenokarsinomlarının %2 ile 10 kadarında BRAF gen mutasyonları görülmektedir. V600E mutasyonlarının akciğer adenokarsinomlarında görülme olasılığı melanom ve kolorektal karsinomlardakinden daha düşüktür. Ayrıca hiçbir BRAF inhibitörü şu anda akciğer adenokarsinomlarının tedavisinde kullanılmamaktadır.

İnsanlarda ALK geni tarafından kodlanan ALK, sinir sisteminde özel nöronlarda bulunan ve beynin gelişmesinde önemli yeri olan bir proteindir. ALK reseptör tirozin kinazın aminoasit dizilimi göstermiştir ki, ALK tirozin kinaz hem transmembran hem de ekstrasellüler bölgeler içermektedir. Bu gen öncelikle anaplastik büyük hücreli lenfomalarda saptanmış olup, kromozomal translokasyon anaplastik büyük hücreli lenfomaların %60'ında gözlenir. Bu translokasyonun sonucunda ALK ve NPM genlerini içeren bir füzyon geni oluşur. Kromozom 2'den, ALK geninin 3'yarısı, katalitik alanı kodlar ve 5. kromozomdan NPM'nin 5' bölümüne kaynaşır. NPM- ALK füzyon geninin ürünü onkojenik özelliklere sahiptir. Akciğer adenokarsinomlu çoğu hasta EML4 geninin ALK geni ile kaynaşmasından

meydana gelen karakteristik olarak anormal bir DNA konfigürasyonuna sahiptir. Akciğer karsinomları ile birlikte bulunan EML4- ALK füzyon geni kanser hücrelerinin malign davranışlarının geliştirilmesi ve korunmasında önemli işlevlere sahiptir. NSCLC olgularının yaklaşık %3-5'inden sorumlu olan EML4-ALK füzyon geni ilk olarak 2007'de tanımlanmıştır. Büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır. Tümör örneklerinde bu geni saptamak için kullanılan standart test, ABD'de FDA onaylı bir kit kullanılarak uygulanan floresan in situ hibridizasyondur (FISH). ALK pozitifliği sıklıkla çok az sigara içen veya sigara içmeyen kişilerde ve daha gençlerde görülmektedir. EGFR veya KRAS mutasyonlu tümörlerin, NSCLC içinde EML4-ALKdüzenlenmesi görülmemiştir. ALK mutasyonu barındıran tümörler, ALK/ MET/ ROS1 inhibitörü crizotinib'e iyi yanıt verir. Akciğer adenokarsinomlu hastaların yaklaşık % 1'inde ROS1 geni ve RET geninin birkaç ortak geninin füzyon olmasıyla oluşmuş mutasyonlar görülmektedir. Bunlar da daha çok sigara kullanmayanlarda görülür.

Günümüzde kanser immünolojini çözmeye yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Bu yolla, tümör hücreleri, tümör mikro ortamı ve bağışıklık sistemi hücreleri, özellikle sitotoksik ve yardımcı T hücreleri ile düzenleyici T hücreleri arasındaki karmaşık ilişkiler aydınlatılmaya başlamıştır. CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), PDCD1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. PD-1, immünoglobulin süper ailesine ait olan ve T hücreleri ve pro-B hücreleri üzerinde eksprese olan bir hücre yüzey reseptörüdür. Bir immün kontrol noktası olarak işlev gören bu reseptör, otoimmüniteyi azaltan ve toleransı sağlayan T hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Engelleyici etkisi, lenf düğümlerinde antijen spesifik T hücrelerinde apoptozu arttıran ve düzenleyici T hücrelerinde azaltıcı apoptozu destekleyen çift bir mekanizma ile gerçekleştirilir. Ligandları PDL1 ve PDL2'dir. Günümüzde PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin tümörün büyümesini azaltabileceği ve birkaç kanser tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Son zamanlarda, NSCLC, immünojenik bir tümör tipi olarak tanımlanmıştır. Böylece nivolumab ve pembrolizumab gib PDL1 inhibitörlerinin akciğer kanseri tedavisinde kullanılabilirliğinin önü açılmıştır. Skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %4'ünde bir başka kinaz reseptörde mutasyonlar tanımlanmıştır.

Diskoidin domain reseptör 2 (DDR2) mutasyonlarının hücre büyüme ve gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Şu anda kronik miyeloid lösemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve bir tirozin kinaz inhibitörü olan dasatinib ile inhibe edilmektedir. DDR2 mutant akciğer tümörlerinde de bu ilacın kullanımı için faz II çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar:

1. Diniz G, Unlu I, Komurcuoglu B. Histopathological and molecular features of lung cancer. JTERH 2017; 27(2): 77- 87.
2. Zhuang X, Zhao C, Li J, Su C, Chen X, Ren S, et al. Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of EGFR, ALK, ROS1, KRAS or BRAF. Cancer Med 2019; 8(6):2858-2866. doi: 10.1002/cam4.2183.
3. Jain D. Lung Molecular Cytopathology: EGFR and Beyond. J Cytol 2019;36(2):124-127. doi: 10.4103/JOC.JOC_135_18. PMID: 30992650.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. International Agency for Research on Cancer (IARC). 4th Ed. Lyon 2015.

BÖBREK TÜMÖRLERİNDE TEMEL MOLEKÜLER MEKANİZMALAR (TEMEL ONKOLOJİK PERSPEKTİF)

Prof Dr Safiye Aktaş, MD, PhD

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Temel Onkoloji Anabilim Dalı

safiye.aktas@deu.edu.tr

En sık böbrek tümörü renal hücreli karsinomdur (RHK). RHK renal epitel kaynaklı olup, ondan fazla morfolojik ve moleküler farklı alt tipten oluşmaktadır. Çoğunluğu lokalize hastalık olup cerrahi tedavi yeterlidir. Tanı anı %30'u, sonrasında %30'u oluşturan metastatik (mRHK) klinik formda ölümcül ve konvansiyonel kemoterapiye dirençlidir. Hedeflenmiş tedavi ve immun checkpoint inhibitörlerinin tedaviye girmesi ile özellikle clear cell varyant mRHK prognozu iyileşmiştir. Ancak bu yeni tedavilere de farklı yanıtlar söz konusudur. mRHK'da 12'den fazla yeni onay almış ilaç, 6 farklı etkili mekanizma vardır. İnter ve intra tümöral heterojenite bu farklılıkla ilişkilidir. OMİCS teknolojilerinin gelişmesi ile moleküler patobiyoloji daha iyi anlaşılmıştır.

RHK'lar; clear cell (ccRHK) (%75), papiller (%15), kromofob (%5), sınıflanamayan (%4%), diğer (medüller, toplayıcı duktus, MiT translokasyon, SDHB) alt tiplerini içerir. Son 2016 WHO sınıflamasında böbrek tümörleri 12 alt tip içerir. Alt tiplerde majör moleküler değişiklik minör benzerlik vardır. Aynı tedaviyi alan hastalarda farklı klinik davranış söz konusudur. Böylece moleküler alt tiplendirme gereksinimi ortaya çıkmıştır.

ccRHK'da % 90 olguda kromozom 3p'de heterozigosite kaybı (LOH) görülür. 3p25'de yerleşen VHL mutasyon veya metilasyonu ile inaktivasyonu temel moleküler olaydır. VHL E3 ligaz kompleksi; VEGF aktivasyonu ile anjiogenezi uyaran HIF'leri degrede eder. İnaktivasyonla ccRHK'da anjiogenez artar. Bu nedenle VEGFReseptör blokajı yapan antianjiogenik hedefe yönelik ilaçlar (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, lenvatinib, and cabozantinib) metastatik ccRHK'da şuan için en etkin tedavi olarak görülmektedir. Ancak yinede progresyon sözkonusudur.

Moleküler mekanizmalara bakacak olursak, VHL inaktivasyonu inisiyatördür. VHL sendromlu hastaların incelenmesi ve VHL knock-out farelerin incelenmesi ile ek driver değişiklikler tanımlanmıştır. NGS ile tanımlanan tümör süpresör genler *PBRM1* (40%), *SETD2* (15%), *BAP1*(15%), *KDM5C*(7%); ve onkogen *MTOR* (5%)'dur. *PBRM1*, SETD2, ve *BAP1* 3p21'de lokalizedir. LOH 3p VHL ile birlikte 3 tümör süpresör gen kaybına yol açabilmektedir. *KDM5C* X kromozomundadır. Erkeklerde çift vuruş gerekmeyeceği için komplet KDM5C kaybı daha kolay olur. Bu durum erkeklerde ccRHK'un 2:1 oranda görülmesini açıklayabilir.

Birçok çalışmada ortak tanımlanan 10 gen *VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, KDM5C, TP53, PIK3CA, MTOR, TSC1,* ve *NF2 olup,ccRHK'da* 93% görülürler. Metastazdan mutasyon çalışması daha fazla mutasyonlar olduğu için daha faydalıdır. SETD2 mutasyonları heterojenite için iyi bir örnektir. Tümörün farklı alanlarında farklı varyantlar görülmüştür.

İmmunoterapi hedefi yönünden bakıldığında PD-L1 ekspresyonu %54 saptanmıştır. Ancak atezolimumab (anti PD-L1)+bevacizumab vs. sunitinib klinik çalışmada istatistiksel anlam saptanmamıştır.

Papiller RHK da tip 1 ve 2 arasında moleküler farklar çalışılmıştır.
Sonuç olarak ccRHK da öncelilki mutasyonlar tümör süpresör kaybıyla ön plandadır. Tümör süpresör genlere yönelik direk hedeflenmiş tedaviler ne yazık ki yoktur. Mutasyon taramaları, bir gendeki aktivite değişiklikleri metilasyon, miRNA değişiklikleri, kopya sayısı kaybı gibi nedenlerle de olabildiği gibi moleküler değişiklikleri tamamen yansıtmayabilir. ccRHK moleküler heterojenite gösterdiği için primer ve metastazda her iki örnekte de moleküler çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

Tablo 1: Clear cell renal hücreli karsinomda somatik moleküler değişiklikler

gen	loküs	Moleküler değişiklik	fonksiyon	%	Klinik önem	hedef
VHL	3p25	Mutasyon kayıp	Tümör süpresör, inisiatör, 1.ci driver	70-73	diagnostik	Dolaylı HIF, VEGF antianjiojenik
PBRM1	3p21	Mutasyon kayıp	Tümör süpresör SWI/SNF promotör, 2.ci driver	48	Küçük tümörlerde invazyon	Everolimus yanıtı daha iyi
BAP1	3p21	Mutasyon kayıp	Tümör süpresör	19	Yüksek derece büyük tümör kötü prognoz	Hedefe yönelik tedavi yanıtsız VEGFR TKI, , MTORC1 inhibitor,
SETD2	3p21	Mutasyon kayıp	Tümör süpresör	29	metastaz	Sınıflanamayan RHK ‘de NF2 ile beraber
KDM5C	Xp11	Mutasyon kayıp	Tümör süpresör Transkripsiyon baskılayıcı	15	E>K	sunitinib iyi yanıt
TP53	17p13	Mutasyon kayıp	Tümör süpresör	8	Düşük sağkalım	--
MTOR	1p36	Aktive edici mutasyon PI3K aktivasyonu TSC1/TSC2 baskılama	Onkogen, promotor, 3.cü driver	8	Kanser hücre gelişimi	everolimus ve temsirolimus en iyi yanıt

MOLEKÜLER TEMELLİ TEDAVİLERDE DİRENÇ MEKANİZMALARI VE DİRENCİ AŞMANIN YOLLARI

Dr. Hüseyin Salih Semiz

SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

İkinci Dünya Savaşı sırasında ortaya çıkan bir kaza sonucu yayılan nitrojen mustard gazının lökopeni yaptığının saptanması ve eş zamanlı olarak Yale School of Medicine'de Alfred Gilman ve Louis Goodman tarafından da laboratuvar ortamında benzer bulguların elde edilmesinden sonra bu molekül lösemi tedavisinde kullanılmaya başlandı. Bunu takiben 1956 yılında 5-fluorourasil'in keşfi ve 1969 yılında sisplatinin keşfi ile kanser tedavisinde adeta bir çığır açılmış oldu. Fakat kısa bir süre sonra bu tedavilere direnç gelişimi ile ciddi bir hayal kırıklığı yaşandı. Bu tedavilere başlangıçta cevap veren kanser hastalarının büyük bölümünde bir süre sonra tümör progresyonu ortaya çıktı. Bu hayal kırıklığı beraberinde yeni arayışları getirdi. Yeni moleküllerin keşfiyle birlikte kombinasyon tedavileri denenmeye ve başarılı sonuçlar elde edilmeye başlandı ama yine aynı sonuçla karşılaşıldı; direnç! Bunun üzerine yeni kombinasyonlar, doz yoğun tedaviler ve hatta yüksek doz kemoterapi ile birlikte kök hücre nakli çalışmaları yapıldı. Çok başarılı sonuçlar olmasına karşın hep direnç sorunuyla karşılaşıldı. Kemoterapilerin ardından kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde ve onkoloji pratiğinde çığır açan bir keşif gerçekleşti. 1990'ların sonunda Nicholas Lydon, Elisabeth Buchdunger ve Jürg Zimmermann'ın aralarında bulunduğu bir grup araştırıcı tarafından BCL-ABL inhibisyonu yapan imatinib isimli molekül geliştirildi. İlk hedefe yönelik tedavi olan imatinib ile KML tedavisinde çok önemli bir adım atılmış oldu. Hatta bu ilaç bazı kesimler tarafında mucize olarak adlandırıldı. Fakat bir süre sonra kemoterapi ajanlarının hazin sonu imatinib için de yüzünü gösterdi. Bu tedaviye de direnç gelişmesi uzun sürmedi. Bu olaydan sonra onkoloji pratiği adeta yeni moleküllere direnç gelişimi ve bu direnci aşmanın yollarını aramakla geçti. Direnci aşmak için sarf edilen bilimsel efor sayesinde; i. daha etkili moleküllerin keşfi, ii. rasyonel kombinasyonlar, iii. kanser hücresi için yaşamsal genetik mutasyonların keşfi, iv. kanser hücresinin onkojenik bağımlılığının değerlendirilmesi, v. paralel, alt ve üst yolakların keşfi mümkün oldu.

Günümüzde kanser ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkisi bulunan onlarca yolak tanımlanmış durumdadır. Bu yolakların bazılarına karşı inhibitör moleküller geliştirmek mümkün iken bazı yolakların inhibisyonu henüz mümkün olmamıştır. Bu yolaklardan bazılarının inhibisyonu hayati tehdit oluşturabilecek yan etkiler nedeniyle mümkün olmamıştır (örneğin melanomda MITF yolağı inhibisyonu). Bazı yolakların inhibisyonu için geliştirilen moleküller ise toksisite nedeniyle kullanılamamıştır (örneğin ilk nesil siklin bağımlı kinaz inhibitörleri). Tüm bu olumsuzluklara rağmen günümüzde metastatik hastalık tedavisinde pek çok hedefe yönelik molekül bulunmaktadır. Bu moleküller geliştirilirken temel olarak kanserin temel prensipleri gözetilmektedir. Kanser hücresinin bu temel özellikleri arasında; proliferatif sinyallerin derlenmesi, hücresel enerji dengesinin değiştirilmesi,

apoptozis ve hücre ölümüne direnç, genomik instabilite, anjiyogenezin indüklenmesi, invazyon ve metastaz, inflamatuvar bir ortam oluşturulması, immün saldırıdan kaçma, replikatif immortalite ve büyümeyi inhibe eden yolaklardan kaçınma yer alır. Bu temel özelliklerin engellenmesi amacıyla; EGFR inhibitörleri, aerobik glikoliz inhibitörleri, proapoptotik BH3 mimetikler, PARP inhibitörleri, VEGF inhibitörleri, HGF/c-met inhibitörleri, ani-inflamatuvar ilaçlar, immünoterapi ajanları, telomeraz inhibitörleri ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri geliştirilmiş ve geliştirilmektedir.

Hedefe yönelik tedavilere direnç gelişiminde bazı temel onkolojik prensiplerden bahsetmek gerekir. Tümör yükü ve tümörün büyüme kinetikleri direnç gelişiminde önemlidir. Goldie-Coldman Hipotezi'ne göre; bir tümör tanı anında ne kadar büyükse ilaç direnci gelişme ihtimali o kadar yüksektir, bir tümörde mutasyon yükü ne kadar fazlaysa direnç gelişme olasılığı o kadar fazladır ve 10^5 'ten fazla hücre bulunan bir tümörde kür elde etmek mümkün değildir. Bu konuda temel görüşlerden biri olan Norton-Simon Hipotezi'ne göre ise kemoterapi sonrası ölen tümör hücresi miktarı tümörün büyüme hızına bağlıdır ve tümör hücresi ölüm oranı sabit bir değerdir. Bu hipotez neticesinde günümüzde sıklıkla kullanılan doz yoğun şemaların ortaya çıkması mümkün olmuştur. Çünkü bu yaklaşım temelinde doz yoğun tedaviler direncin aşılmasında önemli bir adım olmuştur. Tümör heterojenitesi direnç gelişiminde en önemli sorundur. Çünkü bir tümör kitlesi tek bir hücre tipinden oluşmamaktadır ve tümör kitlesinin ihtiva ettiği farklı hücre grupları farklı mutasyonlara sahip olabilmektedir. Bu alt grupların bazıları başlangıç anından itibaren hedefe yönelik tedaviye dirençli olabilmekte hatta kullanılan tedavinin bu tedaviye duyarlı klonları ortadan kaldırması dirençli klonların pozitif seleksiyonuna yol açarak tümör progresyonunu kolaylaştırabilir. Bazı tümörlerin sistemik kemoterapi veya hedefe yönelik tedavilere direnç göstermesi fiziksel bariyerler ile ilgili olabilir. Örneğin kan beyin bariyeri nedeniyle ilaçların beyine geçişi kısıtlı olduğundan pek çok ajan intrakraniyal yeterli etkinliğe ulaşamamaktadır. Tümör tarafından immün supresif bir mikroçevre oluşturulması da direnç mekanizmalarından biridir. Tümörün immün klirensten kaçışı; checkpoint blokajı, mikroçevrede regülatör T hücre sayısında artış, miyeloid kökenli supresör hücreler, tümör ilişkili makrofajlar, beta 2 mikroglobulin kaybına bağlı düşük neoantijen ekspresyonu, JAK ½ mutasyonu sonucu interferon gama duyarsızlığı yoluyla olabilmektedir. KRAS (yeni moleküller gelişim aşamasında), Myc, p53 ve NRAS gibi hedeflenemeyen genomik driver varlığı da direncin nedenlerinden biridir.

Moleküler perspektiften direnç gelişimini iki türlü açıklamak mümkündür: intrensek nedenler (mutasyonlar, translokasyonlar, epigenetik değişiklikler) ve ekstrensek nedenler (hipoksi, ortam pH değeri, hormon ve sitokinler, mikroçevre ve tedavi ajanlarının bizzat kendisi). Direnç gelişiminde en yoğun biçimde etkili moleküler olaylar arasında MAPkinaz aktivasyonu, PI3K-AKT-mTOR aktivasyonu, EGF ekspresyon değişikliği, EGFR mutasyonları, PTEN aktivasyonu, ABC transporter mutasyonları, IGF'ler, JAK/STAT aktivasyonu, HER-2 mutasyonu yer alır. Direnç gelişimi tek bir klonda birden fazla mutasyonun birikimi neticesinde lineer olabileceği gibi birden fazla klonda birden fazla mutasyon birikimiyle karakterize branched (dallanmış) şekilde de olabilir. Zamansal olarak iki tür

dirençten bahsetmek mümkündür. Bunlar primer ve sekonder dirençtir. Primer dirençte tedavi başlangıcından itibaren yanıtsızlık varken sekonder dirençte tedavi başlangıcında ve bir süre sonrasına kadar tedavi yanıtı varken bir süre sonra direnç gelişir. Primer ve sekonder direncin mekanizmaları oldukça benzerdir.

Kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerde kaçınılmaz son olan direnci aşmanın pek çok yolu olmakla birlikte direnci tamamen ortadan kaldırmak bugün için sıklıkla mümkün değildir. Direnci aşmanın en temel yolarından birisi direnç gelişimi ve tümör progresyonunu klinik ve radyolojik progresyon gelişmeden saptamaktır. Bu amaçla günümüzde hızla gelişmekte olan ve kan örnekleri üzerinden hücre içermeyen tümör DNA'sının izole edilmesi temeline dayanan likid biyopsiler oldukça önemli bir yere sahiptir. Fakat bugün için likid biyopsiler tüm mutasyonları saptamada ve çok erken tanı koymada yeterli değil. Çünkü; elde edilen DNA porsiyonu tümör yükü ile ilişkili, tümörün orijinini belirlemek henüz mümkün değil ve her patolojik DNA fragmanı kansere işaret etmeyebilir. Direnci aşmanın bir diğer yolu erken aşamada tanı konulduktan sonra mümkün olan en etkili tedaviyi veya tedavi kombinasyonunu en başta uygulayarak mümkün olan en derin tümör yanıtını elde etmektir. Bu sayede kür şansı arttırılabilir. Bu da adjuvan tedavilerin yoğunlaştırılması anlamını taşımaktadır. Bir diğer önemli konu ise direnç gelişiminin likid biyopsi teknikleri geliştirilerek erkenden saptanması ve süreç içerisinde dinamik müdahalelerin yapılmasıdır. Bu temelde kombinasyon tedavileri direnci aşmada çok önemli bir yere sahiptir. Bu amaçla hedefe yönelik bir tedavinin uygulanması sonrasında ortaya çıkan alternatif yolak aktivasyonlarının ve ikincil mutasyonların iyi analiz edilmesi, en az toksik ve en etkili kombinasyonun oluşturulması hedeflenmelidir. Kombinasyon tedavileri kadar önem arz eden diğer bir konu ise daha seçici moleküllerin geliştirilmesidir. Bu konuya en çarpıcı örnek siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir (CDKi). İlk kuşak CDKi düşük etkinlik ve yüksek yan etki nedeniyle klinik kullanıma giremedi. Fakat daha sonra CDK 4/6 spesifik CDKi'lerin (palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklb) geliştirilmesi ile metastatik meme kanseri tedavisinde çok önemli bir gelişme kaydedildi.

Özetle; kanser tedavisinin önündeki en önemli engel direnç gelişimidir. Direnç gelişimi pek çok moleküler mekanizmayı barındırmaktadır. Oldukça karmaşık olan direnç mekanizmlarının aydınlatılması yeni moleküllerin, yeni kombinasyonların ve çok daha seçici moleküllerin gelişimine ön ayak olacaktır.

MOLEKÜLER TEMELLİ TEDAVİLERDE GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Uzm. Dr. Zeynep Gülsüm Güç

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Onkolojik tedavi alanındaki hızlı gelişmeler, kanser tanılarının moleküler patogenezine ait veriler ve yeni gelişen testler sayesinde hedefe yönelik tedavi alternatifleri hızla çoğalmaktadır. Mutasyon analizleri, ileri patolojik incelemeler, NGS benzeri genetik analizler sayesinde tedavideki hedefler netleşmekte, sitotoksik kemoterapilerin yanı sıra tirozin kinaz inhibitörleri, monoklonal antikorlar, CDK 4/6 inhibitörleri, PARP inhibitörleri ve immunoterapiler vb tedavi alternatifleri artmaktadır. Bu tedavilerin kendilerine ait yan etkileri farklılık göstermekle birlikte çok sayıda Faz III çalışma ile farklı kanser türlerinde farklı kombinasyon tedavileri FDA ve EMA'dan onay almıştır. Konvansiyonel sitotoksik ilaçlar genellikle hızlı çoğalan tahmin edilebilir yan etkilere sahiptir (Nötropeni, mukozit, ishal v.b.). Hedefleyici ajanlar ise normal dokularda tahmin edilemeyen yan etkilere sahip olabilir. Bu yan etkiler genelleştirilemeyebilir. On-target ve off-target yan etkileri iyi değerlendirmek gerekmektedir. 'On-target' yan etkiler ilacın farmakodinamik olarak normal dokular üzerindeki yan etkilerini tanımlarken'Off-target' yan etkiler ilacın diğer hedefleri etkilemesi veya direkt ilacın yapısından kaynaklanan beklenmedik yan etkileri ifade eder. Moleküler temelli tedaviler sitotoksik kemoterapilerden farklı olarak daha etkindir ve doz engelleyici toksisiteleri olmaması nedeniyle (daha az grade 3-4 yan etki) çok daha uzun süreli kullanılırlar. Bu yazıda moleküler temelli tedavilerin Gastrointestinal sık görülen yan etkileri ve bu yan etkilerin yönetimi özetlenmeye çalışılmıştır.

VEGF, RAS, HER2 İNHİBİTÖRÜ TEDAVİLERİNDE GÖZLENEN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Tüm anti-VEGF ajanlar ile perforasyon ve fistül gelişimi gözlenebilir. Bu yan etkiler en iyi bevasizumab kullanımında tarif edilmiştir. Gastrointestinal perforasyon oluşumunun hangi hastalarda gözlemlenebileceğini predikte etmek zordur. Risk faktörü olmayan hastalarda da bu komplikasyon gözlemlenebilir[1]. Mekanizma tam anlamıyla kanıtlanmamış olsa da tümör nekrozunun olduğu alanlarda daha belirgin görülen barsak duvarı ülserasyonu, tümör nekrozu, trombosit-endotelyal hücre homeostazındaki dengesizlik sonucu submukozal enflamasyon gelişmesi ve sonradan ülser oluşumu, kemoterapinin indüklediği veya cerrahiye ikincil barsak hasarı ve tromboz ve / veya vazokonstriksiyondan kaynaklanan mezenterik iskemi neden olabilir[2]. Bunların hepsi aynı zamanda diyareye de yol açabilir. Kolorektal kanser için kemoterapiye ilave edilen randomize bevacizumab denemeleri ağır ishallerde küçük artışlara yol açmıştır, ancak bu diğer tümör tiplerinde gözlenmemiştir, bu da bevasizumabın direkt olarak ishale neden olamayacağını, bunun yerine yukarıda belirtilen dolaylı mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir.

Pertuzumab, HER2'ye yönelik bir rekombinant monoklonal antikordur, ancak aktivite için HER2'nin aşırı ekspresyonunu gerektirmez. Tedaviye bağlı diyare sık görülür, ancak genellikle şiddetli

---

[1] Frieling T, Heise J, Wassilew SW. Multiple colon ulcerations, perforation and death during treatment of malignant melanoma with sorafenib. Dtsch Med Wochenschr. 2009 Jul;134(28-29):e1-2, 1464-6. Epub 2009 Jul 1.

[2] Lazarescu RE, Bohm K . An unusual case of bowel perforation. BMJ Case Rep. 2014;2014 Epub 2014 Jun 23.

değildir. Metastatik meme kanserli hastalarda pertuzumab monoterapisi çalışmasında, hastaların %48'inde diyare gelişirken sadece %3'ünde şiddetli (derece 3 veya 4) olduğu gözlenmiştir.[3]

Hem insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (HER2; erbB-2) hem de EGFR'yi (erbB-1) etkileyen oral TKI olan Lapatinib, hastaların yaklaşık %80'inde diyareye neden olur; hastaların %20 ila 30'unda ağırdır (grade 3 veya 4)[4] . Hastalar tipik olarak antidiyare ajanlarla tedavi edilir. Şiddetli ishal hidrasyon, elektrolit replasmanı ve/veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir (grade 3 toksisite). İshal derece 1 veya daha düşük bir dereceye düştüğünde, tedavi daha düşük bir dozda tekrar uygulanabilir. Grade 1 seviyesinde diyarede ilk yapılacak şey diyet değişikliğidir; muz, pirinç, elma püresi, tost gibi gıdalar ve bol hidrasyon önerilir. Grade 2 diyarede loperamid tedaviye eklenir; 4 mg ile başlanarak 4 saatte bir ya da her defekasyon sonrası 2 mg ile devam edilir; 16 mg/gün total dozun aşılmaması önerilir. Grade 3 veya loperamid yanıtsız hastalarda octreotid 100 mcg/günde 3 kez kullanım için endikasyon bulunmaktadır ancak veri yetersizdir.

T-DM1 ile tedavi edilen hastalarda karaciğer yetmezliği ve ölüm dahil ciddi hepatotoksisite bildirilmiştir. Tipik patern, ALT ve AST'deki geçici bir artıştır; Serum total bilirubin değerinde yükselme daha az görülür. Hepatik fonksiyonlar başlangıçta ve her dozdan önce değerlendirilmelidir. T-DM1'in klinik çalışmalarında, toplam 884 hastadan üçünde karaciğer biyopsilerinden nodüler rejeneratif hiperplazi (idiyopatik nonsirotik portal hipertansiyon) tanımlanmıştır. İlacın kesilmesi önerilir.

Neratinib, HER1, HER2 ve HER4'ün yanı sıra EGFR'nin geri dönüşümsüz oral inhibitörüdür. HER2-pozitif meme kanserinin erken evresinde uzatılmış adjuvan tedavi için onaylanmıştır. Tedaviye bağlı diyare, tedavi edilen hastaların hemen hepsinde görülür ve yaklaşık %40'ında şiddetlidir (Grade 3 veya 4)[5] . Neratinib kullanımı sırasında, ilk doz ile başlayarak ve tedavinin ilk iki kürü (56 gün) sırasında loperamid ile birlikte antidiyare profilaksi önerilmektedir. Profilaksiye rağmen süren grade 2 ila 4 diyare için doz modifikasyonu önerilmektedir. 2 seri üzeri trastuzumab alan hastalarda kapesitabin+neratinib kombinasyonunu lapatinib+kapesitabin ile karşılaştırran NALA çalışmasının toksisite verilerinde Neratinib kolunda loperamid profilaksisi olmasına rağmen, diyare oranı lapatinib kolundan 2 kat yüksek bulunmuş; tüm gradelerde %83, grade 3 %24 oranında diyare görülmüştür.

Setuksimab, EGFR'nin hücre dışı bölgesine bağlanan ve ligand bağlanmasını kompetetif bir şekilde önleyen kimerik immünoglobulin G alt sınıfı (IgGl) bir monoklonal antikorudur. Küçük moleküllü EGFR inhibitörlerinin aksine, setuksimabla ilişkili diyare genellikle şiddetli değildir.

---

[3] Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, Verma S, Albanell J, Conte P, Lluch A, Salvagni S, Servent V, Gianni L, Scaltriti M, Ross GA, Dixon J, Szado T, Baselga J

J Clin Oncol. 2012;30(14):1594. Epub 2012 Mar 5.

[4] Azim HA Jr, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, Greger JG Jr, Smith I, Jackisch C, Kim SB, Aktas B, Huang CS, Vuylsteke P, Hsieh RK, Dreosti L, Eidtmann H, Piccart M, de Azambuja E

J Clin Oncol. 2013;31(36):4504. Epub 2013 Nov 18.

[5] Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, TomaševićZ, Denduluri N,ŠeparovićR, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Kim SB, Jakobsen EH, Ciceniene A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buyse M, Chan A, ExteNET Study Group Lancet Oncol. 2017;18(12):1688. Epub 2017 Nov 13.

Metastatik kolorektal kanserli 346 hasta için monoterapi olarak setuksimabın faz II çalışmasında herhangi bir derecedeki ishal %12,7 oranında bildirilmiştir[6]. Tek ajan setuksimab çalışmalarında 3. veya 4. derece ishal oranları yalnızca yüzde 1,5 ila 2 arasındadır[7]. Panitumumab, EGFR'ye yönelik tamamen insan IgG2 monoklonal antikordur. Panitumumab ve en iyi destekleyici bakımın (BSC) karşılaştırıldığı bir faz III çalışmada, panitumumab alan hastaların %21'inde (grade 3, %1) diyare gözlenmiştir.[8]

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ TEDAVİLERİNDE GÖZLENEN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Protein tirozin kinaz, hücresel sinyal iletiminde rol oynayan önemli sinyal enzimlerinden birisidir. Substrat protein tirozin rezidülerine ATP-gamma fosfat transferini katalize ederek fosforilasyonu sağlar. Fosforilasyon sonrası aktive olan kaskad sistemi ile hücre büyümesinin regülasyonu, farklılaşması, ölümü ve bir seri fizyolojik/biyokimyasal süreç başlatılmış olur. Protein tirozin kinazın anormal ekspresyonu sonucunda genelikle hücresel proliferasyonda sorunlar ortaya çıkar ve aynı zamanda tümör invazyonu, metastaz ve tümör anjiogenezi ile de yakından ilişkilidir. Bu nedenle kanser tedavisinde günümüzde halen üzerinde yeni ilaçların keşfedildiği önemli bir moleküler hedeftir. Tirozin kinaz inhibitörleri, protein tirozin kinazın ATP bağlayan bölgesi için ATP ile yarışır ve tirozin kinaz fosforilasyonunu bozarak kanser hücresinin proliferasyonunu inhibe ederler.

TKİ'leri ile tedavi edilen hastaların %50 kadarında ishal görülür[9]. İshalin farklı mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir. EGFR sinyal yolunun disregülasyonuna bağlı artmış klorid salınımı, kolonik kript hasarı, bağırsak dismotilitesi ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişim neden olmaktadır. B hücreli lenfomayı tedavi etmek için kullanılan bir anti-CD20 monoklonal antikoru olan Rituximab, yeni başlayan ülseratif kolite veya önceden mevcut kolitin alevlenmesine neden olabilir.

İshal erlotinib, gefitinib, afatinib ve dacomitinib gibi küçük moleküllü epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörlerini alan hastalarda yaygındır[10]. Gefitinib ve erlotinib ile tedavi edilen hastalar için, ishal tedavi başladıktan sonraki ilk dört haftada gerçekleşir; afatinib ile ishalin ilk yedi gün içinde gerçekleşmesi muhtemeldir. İshal, bu ajanlardan herhangi biriyle (özellikle afatinib[11]) ile tedavi edilen hastaların yüzde 90'ında rapor edilmesine rağmen, %15'ten azında şiddetlidir ve tipik

---

[6] Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ, Rowinsky EK J Clin Oncol. 2006;24(30):4914.

[7] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E N Engl J Med. 2004;351(4):337.

[8] Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, Navale L, Amado RG, Meropol NJ Cancer. 2007;110(5):980.

[9] Keefe D, Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. Curr Opin Support Palliat Care. 2008 Mar;2(1):19-21.

[10] Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, Ben-Porat L, Sachs DL, Heelan RT, Miller VA . Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. J Clin Oncol. 2005;23(1):165. Epub 2004 Nov 22.

[11] Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et all. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327. Epub 2013 Jul 1.

olarak loperamid kullanımıyla kolayca yönetilebilir. Nadiren, ishal doz azaltma veya tedavi kesintileri gerektirir. İshal, hastalar üzerinde derin bir etkiye sahip olsa da mevcut kanıtlar, ishalin, antitümör etkinliğinin taşıyıcı bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Sinerjik toksisite, bu ajanlar kemoterapiyle birleştirildiğinde bir problem olabilir. Diyare, EGFR inhibitörlerini eş zamanlı radyasyon ve kemoterapi ile birleştiren bir dizi çalışmada doz sınırlayıcı toksisite olmuştur.

Sorafenib, sunitinib, axitinib, regorafenib, ponatinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib ve vandetanib, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) dahil olmak üzere çoklu tirozin kinazların oral olarak aktif inhibitörleridir. İshal, tüm VEGFR inhibitörlerinin belirgin bir yan etkisidir. Klinik çalışmalarda, herhangi bir derecedeki ishal, hastaların %30 ila 79'unda (en yüksek oranlar vandetanib ve lenvatinib ile), şiddetli diyare (grade 3 veya 4) %3 ila 17 olarak bildirilmiştir. En son veriler vandetanib ile ilişkili 2011 verilerinde ZETa çalışmasında Hastaların %56'sında TKI ilişkili diyare ve hastaların %11'inde grade 3 veya daha ağır diyare gözlendiği raporlanmıştır.

Crizotinib ve ceritinib, anaplastik lenfoma kinazının (ALK) oral inhibitörleridir; her ikisi de ALK(+) ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisi için onaylanmıştır. İshal, özellikle ceritinib ile yaygın bir yan etkidir, ancak nadiren şiddetlidir. Ceritinib kullanan hastalarda tüm gradelerde ishal görülme sıklığı %86 bulunurken %6'sı grade 3 kabul edilmiştir.Crizotinib ile tedavi edilen 397 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %49'u nda herhangi bir derecede ishal gelişmiş ve <% 1'de grade 3 olarak dökümante edilmiştir.

Diyaresi olan hastaya ilk yaklaşım olarak diğer diyare nedenleri dışlanmalıdır, bunların başlıcaları enfeksiyon, antibiyotik veya laksatif kullanımı ve Beslenme değişikliği (aşırı lif veya laktoz içeren besin veya besin takviyeleri) olarak sıralanabilir. TKI ilişkili diyare tedavisinde orta derece ve daha şiddetli diyare olanlarda loperamid gibi anti- motilite ajanları kullanılabilir. Hastalara diyare diyeti (BRAT «bananas, rice, apple sauce, toasts») kapsamında semptom artıran besinlerden kaçınma önerilir. Volüm kaybının şiddetine göre oral veya parenteral hidrasyon uygulanabilir, Günde 20 mg loperamid ile diyare hala devam ediyor veya şiddetleniyor ise hasta mutlaka yeniden değerlendirilmelidir. Tedaviye rağmen grade 2 ve 3 diyareye ilerleyen hastalarda TKI tedavisine ara verilir; sonrasında doz azaltılabilir. Eğer doz azaltılması veya tedaviye ara vermeye rağmen diyare devam ediyor ise; octreotid uygulanabilir (yeterli veri yok).

Abemaciclib, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4 ve 6 inhibitörüdür; hormon reseptörü pozitif metastatik meme kanseri tedavisi için onaylanmıştır. İshal, tedavi edilen hastaların % 81 ila 86'sında meydana gelen, sıklıkla gözlenen bir advers reaksiyondur, ancak tipik olarak düşük derecelidir (% 10 ila 13 arasında şiddetlidir)[12]. İshal tipik olarak antidiyare tedaviye cevap verir ve tedavinin kesilmesine nadiren ihtiyaç duyulur.

Birçok TKI ile ilgili çalışmalarda transaminazlarda yükselme yaygın bir yan etki olarak bildirilmiştir. ALT ve AST yüksekliğinde bu durumu açıklayacak diğer nedenlerin değerlendirilmesi yan etki yönetimindeki ilk basamak olmalıdır. Genellikle doz azaltılması veya TKI tedavisine ara verilmesi bu yan etki yönetimini kolaylaştırmaktadır. Tüm antianjiojenik TKİ kullanımında bazal ve periyodik KCFT değerleri takip edilmelidir. Pazopanib karaciğer tarafından metabolize edilir, kullanımında KCFT takibi daha sık yapılmalıdır. Pazopanib kullanımı Gilbert sendromlu hastalarda hiperbilirübinemiyi arttırabilir. Bu durumda ilaca devam edilebilir. Önceden orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için, pazopanibin başlangıç dozlarının düşürülmesini ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (normalin üst limitinin> 3 katı olan bilirubin ve herhangi bir ALT / AST yüksekliği) pazopanibin kullanılmaması önerilir.

---

[12] Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, et all. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638. Epub 2017 Oct 2.

Sorafenib, VEGFR de dahil olmak üzere çoklu tirozin kinazların güçlü küçük moleküllü bir inhibitörüdür. Sorafenib ile indüklenen hepatit, ağırlıklı olarak hepatik yetmezliğe ve ölüme neden olabilen transaminazlarda önemli artışlarla seyreden hepatoselüler karaciğer hasarı paterni ile karakterize edilir. INR veya bilirubin değerlerinde nadiren yükselmeler görülebilir. Bazıları, hiperbilirubineminin yüksek seviyelerde sistemik ilaca maruz kalma ile ilişkili olduğunu ve her ikisinin de azalmış enzimatik aktivite ve Gilbert sendromu ile ilişkili olan bir UGT1A1 * 28 alelinin kalıtımına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir[13] . Önceden var olan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltma ihtiyacı konusunda çelişkili veriler vardır. Bir faz I çalışmada elde edilen sonuçlar, bilirubin değerinin ULN'nin 1.5 ila 3 katı olan hastalarda günde iki kez 200 mg doz azaltmanın gerekli olduğunu ve ilacın daha şiddetli hiperbilirubinemi ile tolere edilemeyeceğini göstermektedir[14]. Öte yandan, mHCC için tedavi edilen hastalarda yapılan çalışmada, hafif ila orta dereceli aminotransferaz yükselmesi olan hastalarda (1,8 kez ULN) doz azalmasının gerekli olmadığı sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, tedavi sırasında transaminazlarda açıklanamayan (Viral hepatit, hastalık progresyonu) önemli artışlar için sorafenibin kesilmesini önerirler.

Sunitinib, VEGFR'yi içeren çoklu tirozin kinazların güçlü bir küçük moleküllü inhibitörüdür. Karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek klinik çalışmalarda hepatotoksisite gözlenmiştir (2281 hastanın 7'si, yüzde 0,3)[15]. Karaciğer fonksiyonları tedavi öncesi ve tedavi sırasında izlenmelidir. İlaç, bilirubin seviyeleri> 3 kez ULN, AST/ALT> 5 kez ULN için kesilmeli ve çözülene kadar yeniden başlatılmamalıdır.Sorafenib ve pazopanib ile olduğu gibi, sunitinib-ilişkili hiperbilirubinemi, azalmış enzimatik aktivite ve Gilbert sendromu ile ilişkili olan bir UGT1A1 * 28 alelinin kalıtımına bağlanmıştır.

Vandetanib, RET, VEGFR ve EGFR dahil olmak üzere birkaç tirozin kinazın aktif bir inhibitörüdür. Medüller tiroid kanseri ve akciğer kanseri hastalarını içeren klinik çalışmalarda, tedavi edilen hastaların yüzde 20'sinden fazlasında aminotransferaz yükselmesi gözlenmiştir[16] [260,261]. Vandetanib karaciğerde kısmen metabolize edilir. Güvenlik ve etkinlik bulunmadığından, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B veya C sirozu (tablo 5)) vandetanib kullanmamayı önerir.

İMMUNOTERAPİ İLE GÖZLENEN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLER VE YÖNETİMİ

Ipilimumab, T hücresi yüzeyindeki bir molekül olan CTLA-4'e karşı bir monoklonal antikordur. Pembrolizumab ve nivolumab ise programlanmış hücre ölümü 1 proteinine (PD-1) karşı yönlendirilen monoklonal antikorlardır. Kontrol noktası inhibitörlerinin altında yatan terapotik mekanizma, tümörle ilişkili antijenlere toleransı azaltmaktır. Aynı zamanda, bu kendi antijenlerine karşı toleransın

---

[13] Peer CJ, Sissung TM, Kim A, et all. Sorafenib is an inhibitor of UGT1A1 but is metabolized by UGT1A9: implications of genetic variants on pharmacokinetics and hyperbilirubinemia. Clin Cancer Res. 2012;18(7):2099. Epub 2012 Feb 3.

[14] Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et all. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. J Clin Oncol. 2009;27(11):1800. Epub 2009 Mar 2

[15] http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=19678#nlm34068-7 (Accessed on August 05, 2010).

[16] Arnold AM, Seymour L, Smylie M. Phase II study of vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20.J Clin Oncol. 2007;25(27):4278

azalmasına neden olabilir. Enterokolit de dahil olmak üzere her iki ilaçla da tedavi edilen hastalarda ciddi ya da hayati tehlike oluşturabilecek çok çeşitli immün aracılı advers olaylar gözlenmiştir. İshal / kolit en sık olarak tedavinin altıncı haftasında ortaya çıkar ve bu durum dermatolojik toksisiteden daha sonradır[17]. Bir kontrol noktası inhibitörü ile tedavi sırasında diyare gelişen hastaların ayırıcı tanısı, Clostridioides (eski adıyla Clostridium) difficile, diğer bakteriyel enfeksiyonlar veya sitomegalovirüs (CMV) gibi viral patojenlerle enfeksiyonları içerir. İshal (dışkı sıklığındaki artış) kolit (karın ağrısı, radyografik veya kolonik inflamasyonun endoskopik bulguları) ile ilişkili ancak klinik olarak farklıdır. PD-1 inhibisyonu ile karşılaştırıldığında CTLA-4 inhibitörü alan hastalarda diyare insidansı çok daha yüksektir.

Melanom için ipilimumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık yüzde 30'unda herhangi bir dereceden ishal bildirilmiş, ancak vakaların %10'undan daha azında ciddi (derece 3/4) diyare meydana gelmiştir. İshal insidansı doza bağımlı görünmektedir. Faz II doz bulma çalışmasında, şiddetli diyare oranı 10 mg/kg dozda 3 mg / kg'a göre on kat yüksek gözlenmiştir. İpilimumab'ın melanom çalışmalarında, hastaların yaklaşık %5'inde önemli kolit bildirilmiştir. İnsan kaynaklı bir antikor olan ipilimumab gibi bağışıklık sisteminin kansere bağlı baskılanmasını sağlayan monoklonal antikorlar, sitotoksik T lenfosit ile ilişkili antijen 4'e (CTLA-4) karşı otoimmün kolite neden olur. Kolonoskopide yaygın, segmental veya yamalı kolit görülür. Histolojik olarak spesifik olmayan akut ve kronik inflamatuar infiltrat, kriptit ve kript apseleri kaydedilmiştir. Kolonik perforasyon (yüzde 1'den az) ve hastaların %5'inde ölüm bildirilmiştir.

Hafif (grade 1) semptomlar (bazale göre günde dörtten az) semptomatik olarak yönetilebilir. Bazı klinisyenler, Amerikan Diyet Birliği kolit diyetinin ve hareket önleyici maddelerin (loperamid veya oral difenoksilat atropin sülfat) hafif semptomlar için yararlı olabileceğini düşünmektedir. Budesonid, devam eden ancak iki ila üç günlük diyet değişikliği ve anti-motilite ajanları sonrasında devam eden ancak artmayan hafif, bulaşıcı olmayan ishal semptomlarının erken tedavisinde yardımcı olabilir.Grade 2 semptomlar (bazale göre günde dört ila altı artış) veya tanının net olmadığı durumlarda kolonoskopi yardımcı olabilir. Kolit gözlenirse tedavi kortikosteroid tedavi başlatılmalıdır.

Ciddi veya yaşamı tehdit edici enterokoliti olan hastalar için (derece 3/4, bazal göre günde yedi veya daha fazla dışkı artışı), kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. Yüksek dozda kortikosteroid verilmelidir. İntravenöz kortikosteroidlere dirençli olan koliti olan hastalar için, CMV kolitinin değerlendirilmesi de dahil olmak enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. CMV enfeksiyonu veya reaktivasyonu, nivolumab gibi kontrol noktası inhibitörleri olan kortikosteroid-refrakter immün aracılı kolit bulunan hastalarda bildirilmiştir. Hastalar intravenöz steroidlerle tedaviden üç gün sonra düzelmezse, tipik olarak her iki haftada bir 5 mg / kg dozda infliksimab önerilir[18]. Bu ortamda infliksimabın dozu, inflamatuar barsak hastalığı olan hastaları tedavi etme deneyimine dayanmaktadır[19].

---

[17] Weber JS, Dummer R, de Pril V, LebbéC, Hodi FS Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. Cancer. 2013 May;119(9):1675-82. Epub 2013 Feb 7.

[18] Pagès C, Gornet JM, Monsel G, Allez M, Bertheau P, Bagot M, LebbéC, Viguier M . Ipilimumab-induced acute severe colitis treated by infliximab. Melanoma Res. 2013;23(3):227

[19] Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK .Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jun;39(12):1349-62. Epub 2014 Apr 20.

İnfliximab'a dirençli olgularda mikofenolat veya vedolizumab yardımcı olabilir[20]. Bir vaka serisi, refrakter immün kontrol noktası inhibitör kolitli iki hastada fekal mikrobiyota transplantasyonunun etkinliğini öne sürmüştür, ancak bu standart tedavi öncesi hale gelmeden önce daha fazla veri gereklidir. Çok nadir durumlarda kolit, potansiyel olarak kolostomi gerektiren bağırsak perforasyonuna neden olabilir.

Hepatik enzimlerin, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) serum seviyelerinde yükselmeler, hem sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen 4 (CTLA-4) hem de programlanmış hücre ölüm reseptörü 1 (PD-1) blokajı ile görülebilir. Çoğu zaman klinik asemptomatik laboratuvar anomalilerinden ibaretken zaman zaman hastaların ateşi gözlenebilir. Nadiren, total bilirubinde yükselmeler de görülür, genellikle uzun süreli AST ve ALT artışı ile birliktedir. Karaciğer toksisitesi gelişen hastalar arasında, en yaygın başlangıç zamanı tedavinin başlamasından 8 ila 12 hafta sonra olmasına rağmen erken veya gecikmiş olaylar da görülebilir[21]. CTLA-4 blokajı ile bildirilen AST ve ALT yükselme oranları, farklı çalışma popülasyonlarında değişmekle birlikte tipik olarak yüzde 10'dan azdır[22]. Öte yandan, hepatotoksisite nivolumab artı ipilimumab kombinasyonu ile daha sık görülür, hastaların yaklaşık %20'si ipilimumab 3 mg / kg ve nivolumab 1 mg / kg kombinasyonu ile grade 3 transaminaz yükselmesi yaşar. PD-1 bloke edici antikorların gözlemsel çalışmalarında, inflamatuar hepatit oranları %5'ten azdır ve grade 3/4 toksisite daha nadirdir.[23] Karaciğer ile ilişkili laboratuvar anormallikleri, özellikle grade 3/4 olayların sıklığı, dakarbazin veya vemurafenib gibi diğer ajanlarla birlikte daha yaygın olabilir.

Hepatotoksisite varlığında radyolojik bulgular genellikle normal olmakla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında hafif hepatomegali, periportal ödem veya periportal lenfadenopati gösterilebilir. Hepatotoksisitesi olan bazı hastaların biyopsileri, belirgin perivenüler infiltrat ile birlikte şiddetli panlobüler hepatit olduğunu göstermiştir. Proliferatif safra duktuslarının etrafında hafif portal mononükleer infiltrat ile primer biliyer patern de bildirilmiştir [24].

Hepatotoksisite için yönetim önerileri kapsamında her bir immunoterapi dozundan önce hepatik fonksiyon (transaminazlar ve bilirubin) izlenmelidir. Bir hastada yüksek AST ve / veya ALT varsa, viral veya ilaca bağlı hepatit nedenlerinin dışlanması birincil yaklaşımdır. Mevcut reçeteli, reçetesiz, tamamlayıcı ve alternatif ilaçlar ve bitkisel takviyeler, hepatotoksisite ile ilişki için dikkatlice gözden geçirilmelidir. Ek olarak, kolestatik patern veya grade 2 veya daha yüksek toksisite için, yeni veya

---

[20] Mir R, Shaw HM, Nathan PD. Mycophenolate mofetil alongside high-dose corticosteroids: optimizing the management of combination immune checkpoint inhibitor-induced colitis. Melanoma Res. 2019;29(1):102.

[21] Weber JS, Kähler KC, Hauschild A . Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012 Jul;30(21):2691-7. Epub 2012 May 21

[22] Bernardo SG, Moskalenko M, Pan M, Shah S et all. Elevated rates of transaminitis during ipilimumab therapy for metastatic melanoma. Melanoma Res. 2013;23(1):47.

[23] Tsung I, Dolan R, Lao CD, Fecher L, Riggenbach K, Yeboah-Korang A, Fontana RJ. Liver injury is most commonly due to hepatic metastases rather than drug hepatotoxicity during pembrolizumab immunotherapy.
Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(7):800. Epub 2019 Jul 15.

[24] Kleiner DE, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma. Dig Dis Sci. 2012 Aug;57(8):2233-40. Epub 2012 Mar 21.

progresif karaciğer metastazlarını dışlamak amacıyla karaciğerin BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kesitsel görüntüsü alınmalıdır. Başka bir etiyoloji belirgin değilse, o zaman yerleşik bir algoritmayı takiben kortikosteroidlerle hızlı tedavi bir sonraki adımdır. Hepatit uzun bir süre devam edebilir ve uzun süreli veya tekrarlanan kortikosteroid (en az üç hafta tedavi önerilir) ve / veya ek immünosüpresyon gerektirebilir.

Grade 2 hepatik toksisitede AST veya ALT >3 ile ≤5 kat ULN ve/veya total bilirubin >1.5 ile ≤3 kat ULN olarak tanımlanır, kontrol noktası inhibitörü ile tedavi kesilmelidir. Grade 3 veya daha büyük hepatik toksisite -AST veya ALT> ULN'den 5 kat veya toplam bilirubin> 3 kat ULN'den fazladır. Tedavi kalıcı olarak kesilmelidir. Nadir durumlarda, AST ve ALT'deki yükselmeler kortikosteroid tedavisine dirençlidir ve mikofenolat mofetil (her 12 saatte bir 500 mg), kortikosteroidlerle eş zamanlı olarak uygulanabilir. Antitymosit globulin tedavisinin kullanımı da tarif edilmiştir[25].İnfliximab, hepatotoksisite riski taşıdığından hepatotoksisite durumunda kullanılmamalıdır.

[25] Chmiel KD, Suan D, Liddle C. Resolution of severe ipilimumab-induced hepatitis after antithymocyte globulin therapy. J Clin Oncol. 2011 Mar;29(9):e237-40. Epub 2011 Jan 10.

AKILCI İLAÇ KULLANIMI

Uzm. Dr. Murat KESER

S.B.Ü İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği

Hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi veya vücudun herhangi bir faaliyetini değiştirmek amacıyla kullanılan; kimyasal, bitkisel, biyolojik kaynaklı ürünlere ilaç denir.

Tüm dünyada yanlış, gereksiz, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı ciddi bir problem oluşturmaktadır. Bu problemler;

- Tedavi hataları
- Antibiyotiklere direnç gelişimi
- Advers ilaç reaksiyonları
- İlaç etkileşimleri
- Morbidite ve mortalite artışı
- Kaynak israfı sonucu mali yük
- Geri ödemede yaşanan sorunlar

Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre tüm ilaçların yarısından fazlası uygunsuz şekilde reçete edilmekte, dağıtılmakta ya da satılmaktadır. Türkiye'deki durum bu tahminlere paraleldir. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü'nce 2002 yılında yapılan bir araştırmaya göre ilaçların yaklaşık yarısı, tanıya uygunluk bakımından yanlış ya da gereksiz reçete edilmiştir.

Uygun olmayan ilaç kullanımı şekilleri;

- Endikasyon yokken ilaç kullanımı
- Yanlış ilaç ve tedavi seçimi
- Etkisi şüpheli ilaçların kullanımı
- Ulaşılabilir, güvenli ve etkili ilaç sağlanmasında yetersizlik
- Doğru ilacı yanlış doz, süre ve formda kullanmak
- Çoklu ilaç kullanımı
- Klinik rehberlere uyumsuz tedavi seçimi
- Piyasaya yeni çıkan ilaçların uygunsuz tercihi
- Uygunsuz kişisel tedavilere başvurulması
- Gereksiz yere antibiyotik tüketimi
- Gereksiz yere enjeksiyon önerilmesi
- Gereksiz ve uygunsuz vitamin kullanımı
- Bilinçsiz gıda takviyesi ve bitkisel ürünlerin kullanımı

- İlaç-ilaç etkileşimleri ve besin-ilaç etkileşimlerinin ihmal edilmesi

Onkoloji alanında uygun olmayan ilaç kullanım şekilleri;

- Kemoterapotiklerin Onkolog dışı hekimlerce uygulanması nedeniyle yan etkilerinin etkin yönetilememesi
- Endikasyon dışı kullanımlara artan eğilim
- Terminal dönem hastalarda katkısı olmayacak tedavilere devam edilmesi
- Etkisi gösterilmemiş tedavilerin kullanımı
- İlaçların kanıtlanan etkilerinin dışında doz ve sürede kullanımı
- Tedavinin etkin olmadığı durumda destek tedavilerinin yetersiz uygulanması
- Yetersiz morfin uygulaması
- Kanser hastalarının beslenme solüsyonlarıyla beslenmesi

Akılcı İlaç Kullanımı tanımı ilk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır. Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; **uygun ilacı, uygun süre** ve **dozda**, **en düşük fiyata** ve **kolayca** sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır. Amaç; sağlık hizmet kalitesini artırmak ve maliyeti azaltmaktır.

ÜST GIS KANSERLERİNDE TEMEL MOLEKÜLER MEKANİZMALAR (TEMEL ONKOLOJİK PERSPEKTİF)

Dr. Zekiye Sultan Altun, MD, PhD

zekiyesaltun@gmail.com

Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji AD

Üst gastrointestinal kanserler başlıca özefagus ve mide kanserlerini kapsamaktadır. Özefagus kanserleri tüm dünyada 8. sıklıkta erkeklerde 3 kat daha fazla görülen bir kanserdir. Mide kanseri ise 2012'de kanser ölümlerinin üçüncü en sık nedeni olarak karşımıza çıkmış agresif bir kanserdir.

Özefagus kanserleri için erken tarama programı ya da uygun bir belirteç henüz ortaya konamamıştır. Özefagusun görüntülenmesi ve biyopsi eldesi olarak endoskopinin ölüm oranlarını azaltıcı bir etkisi de ortaya konamamıştır. Bu anlamda tanı ve tedavisi için yeni moleküler mekanizma ve belirteçlerin ortaya konma ihtiyacı yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Özefagus kanserleri oluşumunda sigara, alkol kullanımı ve Barret Özefagus risk faktörlerini oluşturur. Başlıca sküamöz ve adenokarsinom histolojik tiplerinde görülmektedir. Skuamöz hücreli karsinom; özefagusun iç ince kısmında yer alan hücrelerde en çok yemek borusunun üst ve orta kısmında bulunur, ancak yemek borusu boyunca herhangi bir yerde oluşabilir. Buna ayrıca epidermoid karsinom denir. Adenokarsinom ise özofagus iç kısmındaki glandüler hücreler, mükus sıvısı üretir ve salıverir. Adenokarsinomalar genellikle yemek borusunun alt kısmında, midenin yakınında oluşur. Her yıl sküamöz tip azalırken, adenokarsinom tipi artış göstermektedir.

Gastrik kanserlerin çoğu adenokanser olup, Lauren sınıflamasına göre intestinal ve diffüz alt tiplere ayrılabilir. Dünya Sağlık Örgütü klinik yararı biraz daha fazla olan papiller, tubuler müsinöz (kolloid) ve kötü kohesiz karsinomaya ayıran alternatif sistemi önermektedir.
Büyük ölçekli bir genomik çalışmada ağız ve boğazı mideye bağlayan tüp olan özefagus kanserleri için 160 dan fazla genetik değişim saptanmıştır. Özefagus kanserlerinin, farklı genetik ve moleküler değişikliklere sahip olan çoklu moleküler alt tipleri içerdiğini göstermektedir. Özefagus kanser alt tiplerin bazıları yakındaki organlardaki tümörlere benzerlik gösterebilir. Örneğin özefagusun üst kısmında görülen tümörler baş-boyun kanserlerinin genetiğine daha çok benzerlik gösterirken, alt kısımda yerleşen tümörler mide kanserlerine benzemektedir.

Mide kanserleri çoğu enfeksiyöz Helikobakter plori ve Ebstein Barr Virus ilişkillidir. Gastrik kanser olgularının küçük bir kısmı, E-cadherin (CDH1) 6'daki germ hattı mutasyonu veya yanlış eşleşme onarım genleri (Lynch sendromu) ile ilişkilendirilirken, sporadik mismatch repair eksik gastrik kanserler, CpG ada metilatörü fenotipine (CIMP) bağlamında MLH1'in epigenetik susturmasına sahiptir.

Kanser Genom Atlas çalışması kapsamında Whole ekzom sekanslama, single-nükleotid polimorfizm array, somatik kopya sayısı değişimleri, DNA metilasyon profilleme, mRNA ve mikorRNA sekanslama gibi moleküler yöntemlerin kullanıldığı geniş sayıda gastroözefagial kanserin incelendiği bir çalışmada moleküler alt sınıflar oluşturulmuştur. Skuamöz hücreli özefagial kanserde CCND1 and SOX2 ve/ve ya TP63 ve adenokarsinomada ise ERBB2, VEGFA and GATA4 ve GATA6 amplifikasyon artışı saptanmıştır. Yine ikisi ile HPV ilişkisi gösterilememiş. Özefagus Adeno Ca , Gastrik Adeno kanserin unstabl kromozomal varyantı olarak ortaya çıkması bu hastalığın tek bir hastalık olarak değerlendirilebileceğini önermektedir.

Skuamöz hücreli özefagus kanserinde TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH1 ve TGFBR2 ve adeno kanserde ise TP53, CDKN2A, ARID1A, SMAD4 ve ERBB2 mutasyonu bilinmektedir. Adenokanserin prekürsörü olan displastik Baret özefagusta TP53 ve CDKN2A mutasyonları bulunmaktadır.

Kanser genom atlas kapsamında yapılan bir çalışma ile gastrik kanseri dört alt moleküler tipe ayrılan bir sınıflandırma önerilmiştir. Burada tekrarlayan PIK3CA mutasyonları, aşırı DNA hipermetilasyonu ve JAK2, CD274'ün (PD-L1 olarak da bilinen) ve PDCD1LG2'nin (PD-L2 olarak bilinen) amplifikasyonunu gösteren Epstein-Barr virüsü için pozitif tümörler; hedeflenebilir onkojenik sinyal proteinlerini kodlayan genler dahil artmış mutasyon oranları gösteren mutasyonlar dahil mikrosatellit anstabl tümörler; Diffüz histolojik varyant ve RHOA mutasyonları veya RHO-ailesi GTPaz-aktive edici proteinleri içeren füzyonların mutasyonları için zenginleştirilmiş genomik olarak stabil tümörler; Kromozomal instabiliteye sahip tümörler, reseptör tirozin kinazlarında belirgin anöploidi ve fokal amplifikasyon gösteren tipler olarak ayrılmıştır. Bu alt tiplerin tanımlanması, hasta tabakalaşması ve hedefli tedavilerin denenmesi için bir yol haritası sunar.

Üst gastrointestinal sistemi tutan özefagus ve mide kanserleri için invazif örneklerde FGFR, CDH1, PI3K, MET, VEGFR, TP53 ve PD-1'i içeren gen ve protein ekspresyonlarının belirlenmesi yanında non-invazif vücut sıvılarında belirleyebileceğimiz (dolaşan tümör hücreleri, cfDNA, miRNA ve eksozomlar) belirteçlerin hastaların tanı ve monitorizasyonuna yönelik olarak özellikle Yeni Nesil Sekanslama gibi yöntemlerle ortaya konması gerekmektedir.

ÜST GIS KANSERLERİNİN MOLEKÜLER TEMELLİ TEDAVİSİNDE MEDİKAL ONKOLOGUN TEMEL ONKOLOGDAN BEKLENTİLERİ VE POTANSİYEL ARAŞTIRMA ALANLARI

Doç.Dr. Olçun Ümit Ünal

S.B. SBU Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü, İzmir.

Özefafus kanserleri bugüne kadar büyük ölçüde anatomik yerleşimleri tarafından belirlenen bir varlık olarak tedavi edilen iki farklı skuamöz hücreli karsinomu (OSCC) ve adenokarsinomu (OAC) ortaya konmuştur.Bu iki farklı histolojik tip benzer yollardaki mutasyonları paylaşabilirken, etkilenen genler ve baskın mutasyon imzaları belirgindir. Örneğin, CDKN2A (sikline bağımlı kinaz İnhibitörü 2A), sırasıyla hem OSCC hem de OAC'de mutasyona uğrar. OSCC, baş ve boyun skuamöz hücreli kanserle çarpıcı benzerlikler gösterir ve OAC ve gastrik adenokarsinomdan farklıdır. OSCC, kanser genome atlasında 3 moleküler alt tipte sınıflandırılmıştır. ESCC 1'in NRF2 yolu aktivasyonu, kemoradyoterapi direnci ve daha kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca daha yüksek SOX2 ve TP63 amplifikasyonu sıklığı saptanmıştır. ESCC 1, kanser genom atlasındaki akciğer skuamöz hücre kanseri ve baş ve boyun skuamöz hücre kanserinde tarif edilen klasik alt tipe benzemektedir. ESCC 2 , yüksek oranda NOTCH 1 ve ZNF750 mutasyonları saptandı. ESCC 3'de , PI3K yolağı aktif saptandı. OAC ise sıklıkla GATA4, KLF5, CCND1 mutasyonları saptanmıştır. Bu bulgular, OAC ve OSCC'nin, tedavi stratejilerini bilgilendirebilecek farklı etiyolojilere sahip farklı hastalıklar olduğu iddiasını desteklemektedir.

Ülkeler arasında epidemiyolojik ve histopatolojik farklılıklar ile karakterize heterojen bir hastalık olan mide kanseri kansere bağlı ölümlerin önde gelen bir nedenidir. Mide kanseri hastalarının tedavisi, hastalığın alt tipine bakılmaksızın, tek tip bir şekilde yaygın şekilde tedavi edilen hastalar nedeniyle şu anda yetersiz kalmaktadır. Yeni nesil dizilemenin ve diğer genomik teknolojilerin ortaya çıkmasıyla, mide kanserleri şimdi moleküler düzeyde ayrıntılı olarak araştırılmaktadır. Gen mutasyonları, kromozomal mutasyonlar, diferansiyel gen ekspresyonu ve epigenetik değişiklikler mide kanseri patogenezi üzerindeki genetik / epigenetik etkilerden bazılarıdır. Bugüne kadar, mide kanserinde genom bütünlüğü, kromatin remodelingi ve hücre adezyonu / hücre iskeleti / hücre motilitesi ile ilişkili genlerdeki mutasyonlar bildirilmiştir. Kanonik onkojenik yollar açısından, Wnt ve reseptör tirozin kinaz sinyalleşmesine katılan genlerin de mide kanserinde mutasyona uğradığı tespit edilmiştir. Son zamanlarda, Kanser Genom Atlası, mide kanseri için dört alt tip sınıflandırma şeması önermiştir. Gen mutasyonlarına dayanan moleküler olarak sınıflandırılan mide kanserleri, bu genler tarafından düzenlenen yolları inhibe eden hedefli tedavilerin geliştirilmesini kolaylaştırarak hastalara yarar sağlayabilir.

En sık görülen primer karaciğer kanseri türü olan hepatoselüler karsinom (HCC), dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Çoğu sistemik tedaviye karşı oldukça dirençlidir. Son zamanlarda, HCC'deki genomik değişikliklerin açığa çıkarılmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir. Bu malignitede en yaygın moleküler anomaliler TERT promotöründeki mutasyonlar, TP53, CTNNB1, AXIN1, ARID1A, CDKN2A ve CCND1 genleridir. Protein seviyesinde PTEN kaybı da sık görülür. Genomik portföyler aşağıdaki risk faktörleri ile sınıflandırılır: 1) alkolik sirozlu CTNNB1; 2) Hepatit B virüsü kaynaklı sirozlu TP53. CTNNB1'deki mutasyonların aktifleştirilmesi ve AXIN1'deki inaktive edilen mutasyonların her ikisi de WNT sinyalini aktive eder. Bu yolda, TP53 ve hücre döngüsünde ve PI3K / Akt / mTor ekseninde (PTEN kaybının varlığında aktif olan ikincisi), ayrıca anormal anjiyogenez ve epigenetik anomalilerde meydana gelen değişiklikler görünmektedir.

Pankreas kanserlerinin yaklaşık % 10'unun kalıtsal bir bileşene sahip olduğu görülmektedir. Genel olarak sporadik ve ailesel PDAC aynı sürücü mutasyonlarını paylaşır (KRAS, CDKN2A, TP53 ve SMAD4) , ancak bu vakaların bazılarına pankreas kanseri riskini önemli ölçüde artıran genlerdeki kalıtımsal germline genetik değişiklikler neden olmaktadır . Bu genler arasında BRCA2, BRCA1, PALB2, p16 / CDKN2A, ATM, STK11, PRSS1 ve DNA uyumsuzluğu onarım genleri (örneğin MLH1 ve MSH2) bulunur.

Sporadik pankreas kanserlerinde ise KRAS'ın nokta mutasyonu, hemen hemen tümünde görülür. Daha az yaygın mutasyona uğramış genler arasında MLL3, TGFBR2, ATM, ARID1A, ROBO2 ve KDM6A bulunur. Not olarak, kromatin düzenleyici genlerdeki (MLL, MLL2, MLL3 ve ARID1A) mutasyonlar sağkalım artışı ve daha kötü sağkalım ile SMAD4 kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Tüm ekzon dizilimi ile bulunan birçok mutasyon, çok düşük bir tümör yüzdesinde rapor edilmiştir. Daha az yaygın olan bu mutasyonların çoğunun tümörogenezdeki rolünü ele almak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Biliyer sistem kanserleri (intrahepatik, perihilar ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinom ve safra kesesi ve kistik kanal kanserleri) nadir ancak ölümcül malignitelerdir. Biliyer sistem kanserlerinin moleküler özelliklerinin anlaşılması, hedefli tedavilerin klinik gelişimine izin verebilir. Biliyer sistem kanserlerinde EGFR-MAPK-PI3K yolundaki genlerdeki değişiklikler en sık görülür. KRAS mutasyonu oldukça yaygındır; BRAF mutasyonu ise çok daha az sıklıkta görülür. PIK3CA değişiklikleri çoğunlukla ekstrahepatik kolanjiokarsinom ve safra kesesi kanserlerinde görülürken, HER2 amplifikasyonu safra kesesi kanserlerinde en yaygın olanıdır. Safra yolu kanserlerinde TP53 ve p16 gibi çeşitli tümör baskılayıcı genler de sıklıkla mutasyona uğramıştır. FGF ve IDH mutasyonları en sık intrahepatik kolanjiyokarsinomda görülür. FGF ve IDH yolu değişiklikleri terapötik ajanlar için günümüzde en potansiyel hedeflerdir.

Sonuç olarak üst gastrointestinal sistem kanserleri farklı moleküler yolakların rol oynadığı heterojen bir kanser grubudur. Bu moleküler yolakların daha iyi anlaşılması ile hastalardaki tedavilerde daha iyi tedavi stratejileri geliştirilebilir, bu da hastalık sonuçların iyileşmesine katkıda bulunabilir.

SÖZLÜ BİLDİRİLER

NON-KUTANÖZ MALİGN MELANOMDA İMMUNOTERAPİ

Şaban Seçmeler[1], Ruhper Çekin[1]

[1]T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Giriş:

Malign melanom çoğunlukla güneşe maruz kalan bölgelerde görülmesine rağmen, özellikle mukozal ve oküler melanomlarda karşımıza çıkmaktadır. Mukozal melanomlar sıklıkla baş-boyun, anorektal bölge, kadın genitalyası ve üriner mukozada görülmektedir. Non-kutanöz melanomlarda prognoz kutanöz melanomlara göre oldukça kötüdür. Tedavide standart melanom yaklaşımı dışında c-kit mutasyon incelenmesi ve mutasyon tespit edilen hastalarda imatinib kullanımı önemlidir. Biz bu bildiride non-kutanöz malign melanom nedeniyle immunoterapi alan 5 hastamızın sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Vakalar:

1) 78 yaş kadın hasta, Kasım/2014' de vulva kaynaklı mukozal malign melanom nedeniyle opere edilmiş ve adjuvan radyoterapi almış. 16 ay sonra rekürrens gelişen hastanın görüntülemelerinde karaciğerde multiple sayıda metastaz mevcuttu. Hastanın ilk preparatlarından c-kit bakıldı ancak mutasyon saptanmadı. Hastaya temozolamid tedavisi başlandı. Tedavinin 3. Ayında yapılan değerlendirmelerde karaciğer metastazlarında artış saptanması üzerine nivolumab 240mg/2 hafta başlandı. Tedavinin 7. ayında karaciğer metastazlarında progresyon ve yeni akciğer metastazları gelişmesi üzerine tedavi kesildi. Tedavi ilişkili grad 1-2 pnömonit ve AST-ALT yüksekliği dışında yan etki gözlenmedi.

2) 44 yaş erkek hasta, Kasım 2016' da sağ gözde koroidal malign melanom nedeniyle enükleasyon yapılmış ve adjuvan radyoterapi almış. Tarafımıza karaciğer metastazı nedeniyle 3/2018 de yönlendirilen hastaya metastezektomi yapıldı ve temozolamid başlandı. Operasyon patolojisinde c-kit ve BRAF mutasyonları saptanmadı. Tedavinin 10. Ayında progresyon gelişen hastaya nivolumab 240mg/2 hafta başlandı. Hasta halen takibimizde progresyon gelişmeden izlenmektedir. Tedavi ilişkili grad 2 hepatit ve ishal gelişti.

3) Diğer 3 hastamız ise de-novo metastatik olarak başvuran bukkal mukoza, anorektal bölge ve üveal melanomdu. Metastaz bölgeleri karaciğer, kemik ve mediastinal lenf nodlarıydı. Metastatik 1. Seride temozolamid sonrası progresyonda nivolumab 240mg/2 hafta başlandı. Progresyonsuz sağkalım süreleri sırasıyla 4, 8 ve 7 aydı. Tedavi ilişkili yan etkiler grad 1-2 pnömonit, grad 2-3 ishal ve grad 2 hepatitdi.

Sonuç: İmmunoterapi mukozal melanomda güvenle kullanılabilir ancak katkı kutanöz melanoma göre daha düşüktür.

METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEK MERKEZ POST-DOSETAKSEL KABAZİTAKSEL DENEYİMİ

Burcu Caner[1], Ahmet Bilgehan Şahin[1], Birol Ocak[1], Sibel Oyucu Orhan[1], Hikmet Öztop[1], Adem Deligönül[1], Erdem Çubukçu[1], Türkkan Evrensel[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, BURSA

Amaç

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında dosetaksel sonrası kabazitakselin sağkalım verilerimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünce kabazitaksel raporu çıkarılan hastalar retrospektif olarak taranarak post-dosetaksel olanların dosyaları incelendi. Hastaların ortalama yaşları, gleason skorları, dosetaksel PFS süreleri, kabazitaksel kullanım süreleri süreleri, PFS, OS ve ilaç kullanım süreleri, ortalama takip süreleri ve yan etkileri değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 14 hasta dahil edildi. Hastaların metastatik hastalık tanı anı medyan yaşı 59,2 (44,8-69,8) yıldı. Dört hasta non-metastatik takipteyken progrese olan hastalarken 11 hasta de novo metastatik hastaydı. Hastaların bir tanesinin Gleason skoru 7'nin altındayken 3 hastanın skoru 7, diğer hastaların ise 7 üzerindeydi. Metastik hastalık anında %28,6'sında viseral metastaz saptanırken diğerlerinde lenf nodu ve kemik metastazları vardı. Hastaların medyan takip süreleri 43,6 ay (12,5-91,2) idi. Hastaların dosetaksel ile PFS 8,9 (%95 CI: 5,0;12,8) ay olarak saptandı. Kabazitaksel başlama anında tüm hastalar kastrasyon dirençli prostat kanseriydi. Kabazitaksel alırken 2 hastada tedaviye yan etki nedenli devam edilemedi. On hastada kabazitaksel altında PSA ve/veya radyolojik olarak progresyon izlendi. On hastada ölüm izlendi. Kabazitaksel PFS'i 5,1 (%95 CI: 1,6;8,6) ay olarak saptandı. Kabazitaksel başlangıcı ile OS 8,3 aydı. Viseral ve non-viseral gruplar arasında OS ve PFS'de fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç

Metastatik prostat kanseri tedavisinde ADT ile progresyon geliştiğinde KDPK tedavi seçenekleri dosetaksel, abirateron, enzalutamid, kabazitakseldir. Kabazitaksel tübüline bağlanarak mikrotübül stabilizasyonu yapan yarısentetik bir taksan derivesidir. Dosetaksele karşı direnç gelişen hastalar için geliştirilmiş olup daha önce docetaksel kullanan hastalarda tercih edilir. KDPK tedavisinde dosetaksel öncesi ya da sonrası kullanılabilir. Dosetaksel sonrası kullanımında etkinliği TROPIC çalışmasında gösterilmiştir. Kabazitaksel, mitoksantron ile karşılaştırıldığında genel sağkalım 15,1 ay, PFS 2,8 ay, PSA progresyonuna kadar geçen süre median 6,4 ay, tümör progresyonuna kadar geçen süre median 8,8 ay ile üstünlük sağlamıştır. 25 mg/m2 dozunda uyguladığımız kabazitakselin PFS'i literatüre benzerdi. OS verilerimiz literatüre göre daha kısa saptandı. Gerçek yaşam verileri için büyük ölçekli ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: kastrasyon dirençli, metastatik prostat kanseri, kabazitaksel

POSTER BİLDİRİLER

CDC25C GENİNİN FARKLILAŞAN EKSPRESYON SEVİYELERİNİN LARENKS KARSİNOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Semra Demokan[1]✉, Sena Şen[1], Murat Ulusan[2], Nejat Dalay[1]

[1]İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı,
[2]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye.
✉: demokan@istanbul.edu.tr

Amaç: Kanser, hücre döngüsünün düzenlemesinde meydana gelen genetik/epigenetik kusurlar neticesinde anormal çoğalma özelliği göstermektedir. *Cell Division Cycle 25C* (*CDC25C*) geni, hücre bölünmesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan CDC25C proteinini kodlamaktadır. CDC25C, hücre döngüsünde Cdc2/Cyclin B komplekslerini aktive ederek G2-M geçişinde önemli bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda p53 kaynaklı büyüme inhibiyonunu engellemektedir. Literatüde, *CDC25C* geninin aşırı ifadesinin kolorektal, endometrial ve vulvar skuamöz hücreli karsinom ile deri kanserlerinde gözlendiği bildirilmiştir. *CDC25C* geninin larenks kanserinde (LC) ekspresyon seviyelerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, LC tanısı almış Türk hasta popülasyonunda *CDC25C* geninin farklılaşan ekspresyon seviyelerinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: LC tanısı almış 35 adet hastaya ait tümör ve eşlenik normal doku ile 20 adet sağlıklı bireye ait normal mukoza örneklerinden RNA izole edilerek cDNA sentezi sonrasında elde edilen PCR ürünlerinde LightCycler 480 cihazında Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QRT-PCR) yöntemi ile *CDC25C* geninin ekspresyon seviyeleri incelendi Ardından Basic Relative Quantification programı ile analiz edildi.

Bulgular: LC tanısı almış hastaların tümör ve eşlenik normal dokudaki *CDC25C* geninin ve referans genin (*ACTB*) ekspresyon düzeyleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ metodu (FoldChange) ile relatif olarak hesaplandı. Hastaların %45,7'sinde (16/35) tümör dokusunda eşlenik normal dokuya oranla, *CDC25C* geninin ekspresyon seviyesinde artış gözlenirken; %17,1'inde (6/35) ekspresyon seviyesinde azalış tespit edildi. Hastaların tümör dokularına ait Ct değerlerinin ortalamaları ile sağlıklı bireylerin normal mukozalarına ait Ct değerlerinin ortalamaları ile kıyaslanarak foldchange değeri hesaplandı ve hastalarda 33 kat azalma tespit edildi. *CDC25* geninin ekspresyon seviyelerindeki azalma ile lenf nodu tutulumu (p=0,032) ve ileri evre hastalar arasında (p=0,001) istatistiksel anlamlılık tespit edildi.

Sonuç: *CDC25C* geninin ekspresyon seviyelerindeki artışın larenks karsinogenezi ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın ileri validasyonu daha geniş hasta grubunda devam edecektir.

*Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: İ.Ü.BAP-ÖNAP-42152.

Anahtar Kelimeler: Larenks Kanseri, Ekspresyon, Biyobelirteç, *CDC25C* geni