

Triple Negatif Meme Kanseri Hücre Hattı Modelinde Regorafenibin Sisplatine Katkısı

Fatih Gürler¹, Burcu Kesikli², Saadettin Kılıçkap³

¹SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara

³Özel Ankara Liv Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Triple negatif meme kanseri hücre hattı modelinde regorafenib tedavisinin sisplatin tedavisine katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

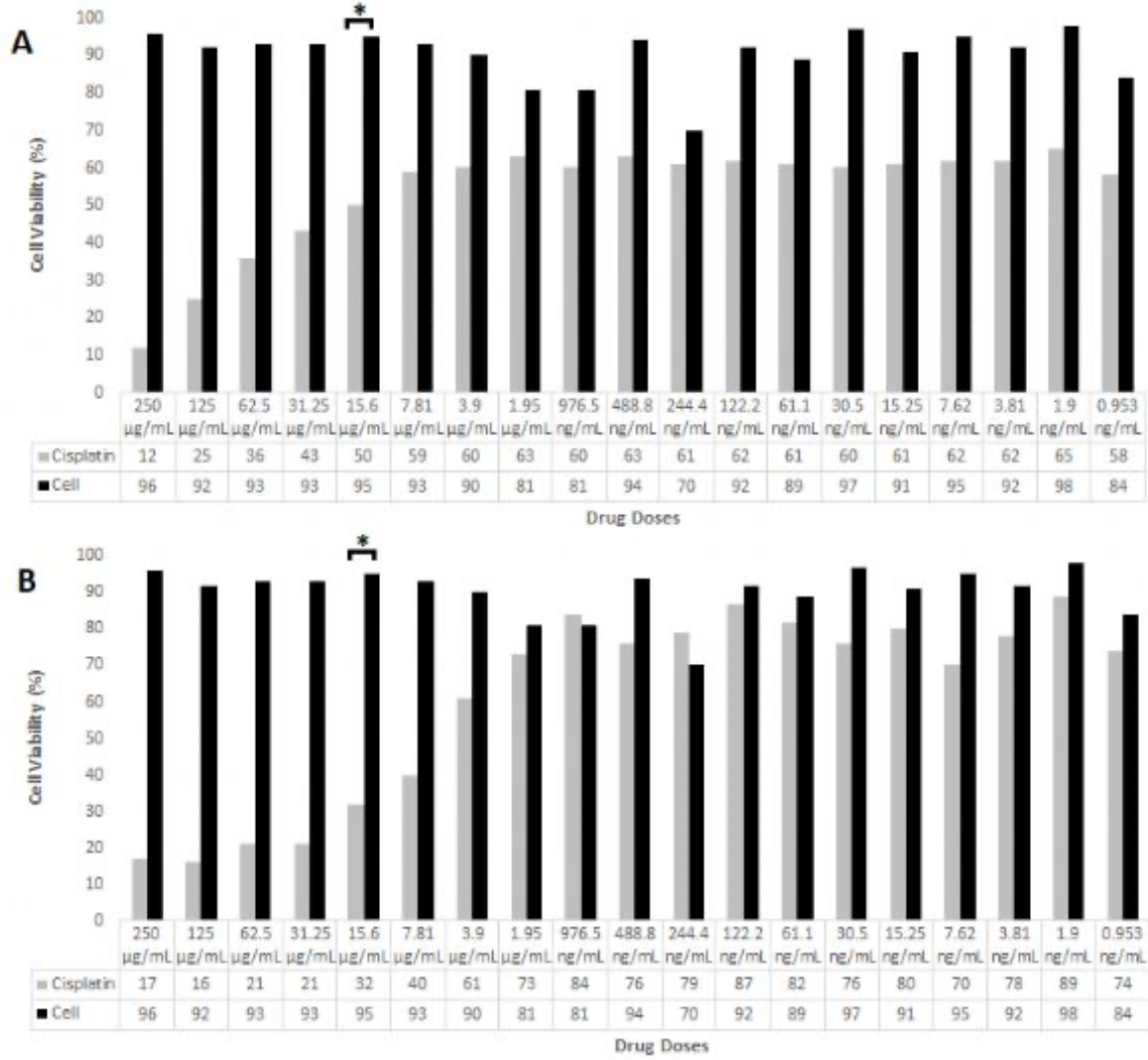
Gereç-Yöntem: Çalışma Dr. Fatih Gürler'in iç hastalıkları uzmanlık tezi olarak 2016'da Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Temel Onkoloji ABD laboratuvarında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek yapılmıştır. MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı (triple negatif BRAF mutant) ticari olarak elde edilmiştir. Regorafenib 400 µg/mL konsantrasyonunda dimetil sülfoksit (DMSO) içinde, sisplatin ise stok solüsyondan 500 µg/mL konsantrasyonunda hazırlandı. Hücre hattına azalan dozlarda 20 seri halinde her deney 3 kez tekrarlanarak regorafenib (200 µg/mL- 0,3 ng/mL) ve sisplatin (250 µg/mL- 0,4 ng/mL) uygulandı. İlaç uygulamaları %5 CO₂ ve 37 °C şartlarında tek başına, ardışık ve eş zamanlı yapılarak ölümcül doz 50 (ÖD50) değerleri bulundu. Kontrol ve deney kolları oluşturuldu. Hücre canlılığı MTT sitotoksikite testi ile belirlendi.

Bulgular: Sisplatin 24 saat ve 48 saat uygulamaları ile ÖD50 değeri 15,6 µg/mL olarak saptanmıştır. Sisplatin 48 saat uygulaması ile 24 saat uygulamasına göre artmış hücre ölümü gözlenmiştir (p<0,001). Sisplatine daha duyarlı hale getirmek için hücreler 24 saat ilaçsız bırakıldıktan sonra 48 saat sisplatin uygulama durumu kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Regorafenib 24 saat ve 48 saat uygulamalarının DMSO'a göre artmış ÖD50 değerleri 1.56 µg/mL olarak saptanmıştır. Regorafenib 24 saat uygulaması ile 48 saat uygulamasına göre artmış hücre ölümü gözlenmiştir. Grup 1, 24 saat regorafenib sonrası 48 saat sisplatin uygulamaları olarak belirlenmiştir (ardışık kullanım). Grup 2, 24 saat ilaçsız inkübasyon sonrası 48 saat regorafenib ve sisplatin uygulamaları olarak belirlenmiştir (eş zamanlı). Grup 1'de ve grup 2'de kontrol grubuna göre artmış hücre ölümü izlenmiştir (p<0,05). Grup 1 ve grup 2 arasında hücre ölümü açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Sonuç: Regorafenibin triple negatif meme kanseri hücre hattında sisplatin ile eş zamanlı veya ardışık kullanımının hücre ölümünü arttırdığı izlenmiştir. Regorafenibin antiinfamatuar etkisinin ve hücre siklus arresti etkilerinin bu sonuçta rol alabileceği düşünülmektedir.

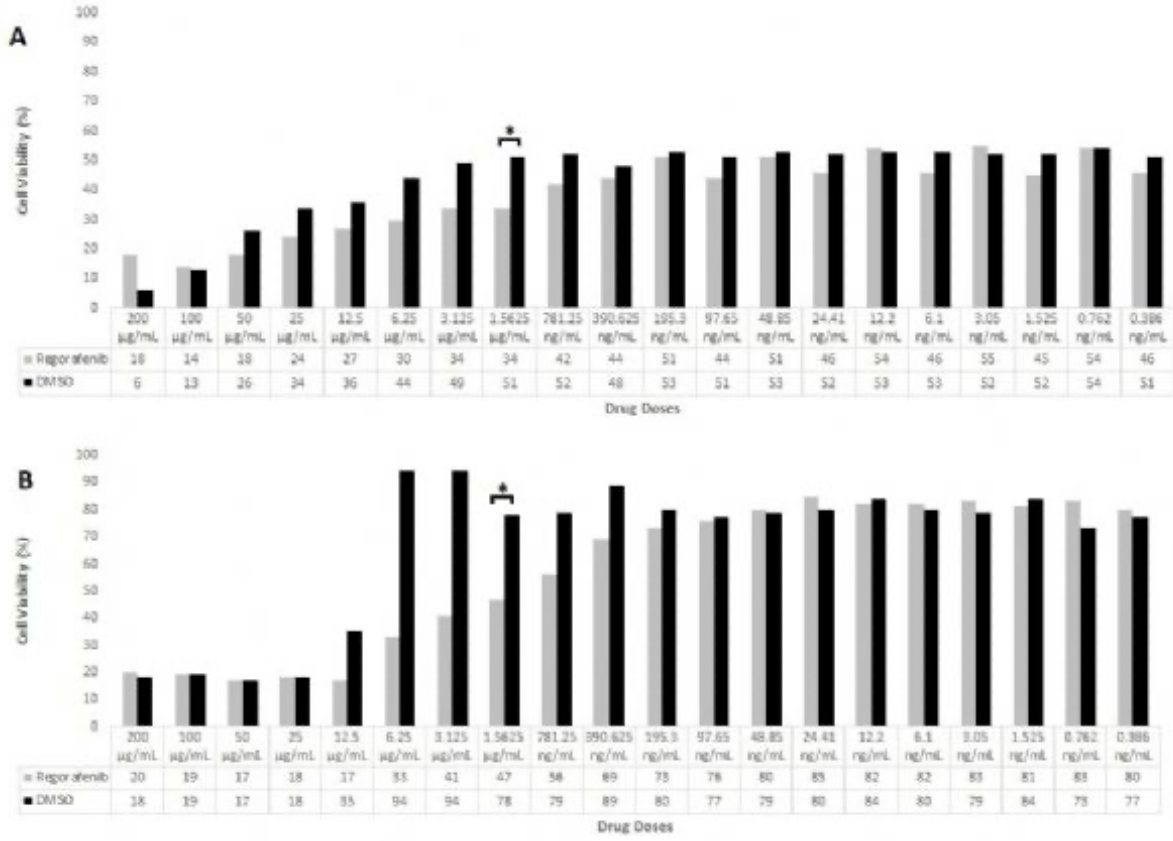
Anahtar Kelimeler: Triple negatif meme kanseri, regorafenib, oral multikinaz inhibitörü

Şekil 1



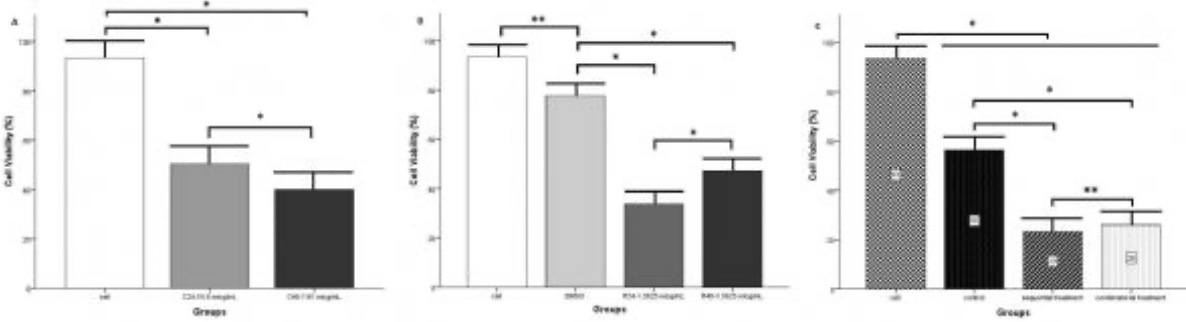
Sisplatinin 24. saatte (A) ve 48. saatte (B) hücre canlılığına etkisinin MTT uygulaması ile gösterilişi. *Tedavi edilmemiş ve sisplatin ile tedavi edilmiş hücreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Şekil 2



Regorafenibin 24. saatte (A) ve 48. saatte (B) hücre canlılığına etkisinin MTT uygulaması ile gösterilişi. *DMSO uygulanmış ve regorafenib ile tedavi edilmiş hücreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Şekil 3



MTT uygulaması ile hücre canlılığının gösterilişi. 48 saat sisplatin uygulaması ile 24 saat sisplatin uygulamasına göre artmış hücre ölümü (A). 24 saat regorafenib uygulaması ile 48 saat regorafenib uygulamasına göre artmış hücre ölümü (B). Eş zamanlı ve ardışık tedavi kollarındaki benzer hücre canlılığı (C). (* $p < 0,05$). (** $p > 0,05$).

Tablo 1

Gruplar	1. Uygulama (24 saat)	2. Uygulama (48 saat)
---------	-----------------------	-----------------------

Kontrol grubu	İlaçsız dönem	Sisplatin
1. Grup (ardışık)	Regorafenib	Sisplatin
2. Grup (eş zamanlı)	İlaçsız dönem	Regorafenib + Sisplatin

Çalışma dizaynı