

Bu Sayıda;

3

Doç. Dr. Erdinç Nayır

VM Medicalpark Mersin Hastanesi

Onkoloji Bülteni

ESMO Özel Sayısı

4

Doç. Dr. Nilüfer Avcı

Bursa Medicana Hastanesi

ESMO 2018'in

Genel Değerlendirmesi

6

Prof. Dr. İsmail Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

ESMO 2018 Kongresi'nde

İmmünoterapi

7

Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Tıp Fakültesi

ESMO 2018'de Akciğer Kanseri

9

Doç. Dr. Ömer Fatih Ölmez

İstanbul Medipol Üniversitesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Gastrointestinal Sistem

Kanserlerinde Yenilikler

11

Doç. Dr. Cemil Bilir

Sakarya Üniv. Tıp Fakültesi

Jinekolojik Kanserler

12

Dr. Öğr. Üyesi Dilek Erdem

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

ESMO 2018'de Meme Kanseri

13

Dr. Öğr. Üyesi Lokman Koral

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

ESMO 2018'de Öne Çıkan 5 Çalışma

16

Doç. Dr. Teoman Yanmaz

Memorial Şişli Hastanesi

ESMO 2018 ve Türkiye

18

Dr. Ali Alkan

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Özel Röportaj

20

Doç. Dr. Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Münih'te ESMO 2018

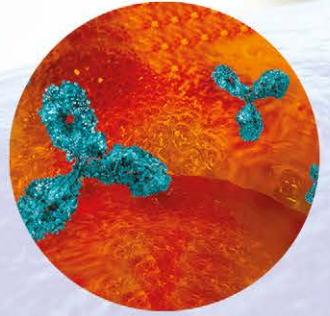
ESMO 2018'nin Genel Değerlendirmesi

Doç. Dr. Nilüfer Avcı
Bursa Medicana Hastanesi

ESMO 2018 Kongresi'nde İmmünoterapi

Kongrede, yeni bir
terminoloji ile
'Tedavisiz Dönem
Analizi' paylaşıldı

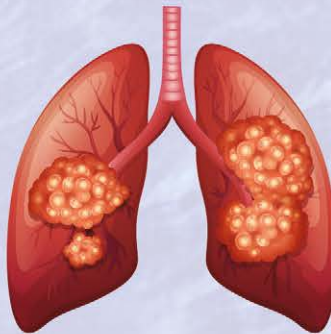
Prof. Dr. İsmail Çelik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi



ESMO 2018'de Akciğer Kanseri

19 - 23 Ekim 2018 tarihleri
arasında düzenlenen ESMO 2018
Kongresi'nde açıklanan yeni
klinik çalışma verileri Akciğer
Kanseri tedavisinde Hedefe
Yönelik tedaviler ve
İmmüno-Onkolojik tedavilerin
başarısını bir kez daha gösterdi.

Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi



İçindekiler

ONKOLOJİ BÜLTENİ

Türk Tıbbi Onkoloji Derneği yayınıdır.

<http://www.kanser.org>

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Özlem Sözmez

Editör
Erdinç Nayır

İletişim
E-posta: dronkoloji@gmail.com

Yönetim Adresi
Türk Tıbbi Onkoloji Derneği
Cumhuriyet Cad. Eren Apt.
No:81 Kat:7 Daire:7
Elmadag / Taksim - İSTANBUL

Yayın Organizasyonu
Türk Tıbbi Onkoloji Derneği

Yayın Hizmetleri
BAYT Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad., No: 30/31
06420 Kızılay, Ankara
Tel. 0312 431 30 62
info@bayt.com.tr

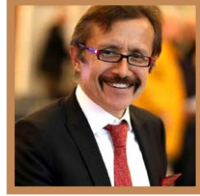
© Türk Tıbbi Onkoloji Derneği



3 Onkoloji Bülteni
ESMO Özel Sayısı

ESMO 2018'nin Genel
Değerlendirmesi

4



6 ESMO 2018 Kongresi'nde
İmmünoterapi

ESMO 2018'de Akciğer Kanseri

7



9 ESMO 2018; Gastrointestinal
Sistem Kanselerinde
Yenilikler

ESMO 2018; Jineolojik Kanseler

11



12 ESMO 2018'de Meme Kanseri

ESMO 2018'de
Öne Çıkan 5 Çalışma

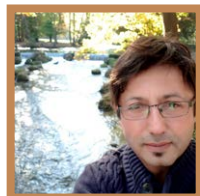
13



16 ESMO 2018 ve Türkiye

Dr. Ali Alkan ile
Özel Röportaj

18



20 Münih'te ESMO 2018

Onkoloji Bülteni ESMO Özel Sayısı



Doç. Dr. Erdinç Nayır

VM Medicalpark Mersin Hastanesi
dronkoloji@gmail.com

Değerli meslektaşlarım,

Yoğun ve koşturmacalı geçen hayat içerisinde keyifle okumanızı amaçladığımız Onkoloji ve İmmünoterapi Bülteni ile yeniden karşınızdayız. Yeniden diyorum, çünkü bir süre ara vermiştik. Bu arada güzel projeleri topladık ve sizlere dönem dönem sunmak için çalışmalara başladık. Onkoloji ve İmmünoterapi Bülteni'nin hayata tekrar geçmesini ateşleyen Prof. Dr. İsmail Çelik hocamıza öncelikle teşekkürlerimi iletiyorum.

Onkoloji ve İmmünoterapi Bülteni için çalışmalara başladığımızda ilk olarak ESMO'ya özel bir ürün ortaya çıkartmayı amaçladık. 19-23 Ekim tarihlerinde Münih'te ESMO 2018 kongresi gerçekleştirildi. Bu kongreye giderken hem bilimsel hem de sosyal açıdan aklımızda birçok sorularla gittik. Pratiğimizi değiştiren çalışmalar olacak mı? Klasik hasta yaklaşımlarımızı değiştirecek miyiz? Elimizin kolumuzun bağlı olduğu noktalarda yüz güldürücü çalışmalar açıklanacak mı? Yine İmmünoterapi bu kongreye damga vuracak, ama biz ülkemizde kullanabilecek miyiz? Beş gün Münih'te hayat nasıl geçecek? gibi sorularla Almanya'da Münih'e adım attık.

Onkoloji ve İmmünoterapi Bülteni'nin bu ESMO özel sayısında dikkatinizi çekecek gelişmelere, çalışmalara ve Münih'e değinmeye çalıştık. Dr. Nilüfer Avcı, ESMO 2018'in genel bir değerlendirmesini sizler için yaptı. Dr. İsmail Çelik, son dönemde kongrelerde ana gündem konusu olan İmmünoterapi ile ilgili ESMO 2018'de dikkatini çeken gelişmeleri sizler için

hazırladı. Dr. M. Ali Şendur akciğer kanseri, Dr. Fatih Ölmez gastrointestinal sistem kanserleri, Dr. Cemil Bilir jinekolojik kanserleri, Dr. Dilek Erdem ise meme kanseri ile ilgili ESMO 2018'de gözlemledikleri önemli gelişmeleri sizler için derlediler. Dr. Lokman Koral'dan da önemli 5 çalışmanın verilerini biraz daha detaylı incelemesini istedik, o da sizelere önemli gördüğü 5 çalışmayı hazırladı. Uluslararası ve ulusal kongrelerde son dönemde sürekli bahsettiğimiz hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapide kullandığımız ajanların bir kısmını maalesef ülkemizde kullanamamaktayız. ESMO 2018'e bu gözle Dr. Teoman Yanmaz baktı ve mevcut durumumuzu ortaya koymaya çalıştı. Yurtdışında bizleri temsil eden çok değerli hocalarımız ve genç meslektaşlarımız bulunmaktadır. Önemli çalışmalara katkı sağlayan, bizleri gururlandıran tüm hocalarımıza konusu gelmişken çok teşekkür ederim. Bizi yurtdışında temsil eden genç meslektaşlarımızdan Dr. Ali Alkan ile yaptığım özel bir röportaja da bu bültende yer verdim. Bunları okuduktan sonra çalışmalarla, bilimsel gelişmelerle sizleri yordüğümüz anda Dr. Özgür Tanrıverdi'nin çok güzel bir Münih yazısı sizlerin karşısına çıkacak ve güzel Münih fotoğraflarıyla birlikte bu yazı sizi sonbaharın duygusal, tatlı, keyifli noktasına taşıyacağını düşünüyorum.

ESMO özel bülteninin oluşturulmasına katkı sağlayan tüm meslektaşlarıma gönülden teşekkür ederim. Herkesten de katkı, öneri beklerim. Daha iyisini, daha güzelini hep birlikte yapmak dileğimle...



Doç. Dr. Nilüfer Avcı

Bursa Medicana Hastanesi

ESMO 2018'nin Genel Değerlendirmesi

saptanmıştır. Ancak alt gruplar incelendiğinde, bu iyileşme PD-L1 pozitif grupta anlamlıdır. PDL1 negatif grupta olumsuz etki gözlenmemiştir. Triple negatif meme kanserinde PD-L1 pozitiflik oranı %41 olduğu düşünüldüğünde sitotoksik kemoterapiler ile ümit verici bir sonuç elde edemediğimiz bu agresif seyirli kanserde hastalar için 10 aylık bir sağ kalım önemlidir.

Endokrin tedaviye dirençli HR pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanserinde ESMO 2018 sonrasında tedavi algoritmasında net bir değişiklik olmadı. PALOMA3 çalışmasında endokrin tedaviye dirençli metastatik meme kanserinde fulvestrant ve palbociclib kombinasyonu genel sağkalımda istatistiksel anlamlılık olmasa da uzama sağlamıştır. Bu kombinasyon kemoterapiye başlama zamanını ve progresyonsuz sağ kalımı uzatmıştır.

ESMO (European Society for Medical Oncology), 1975 yılında kurulan oldukça büyük bir oluşumdur. 2015 yılında ise kısa ve orta vadede 2020 vizyonlarını üç başlık altında özetlemişlerdir.

- Kanserde önleyici tedaviler ile birlikte erken tanı ve tedavi sonuçlarını iyileştirmeyi araştıran çalışmaları entegre etmek
- Eğitim desteği; hızlı değişen bilgi sistemi için onkologları desteklemek
- Sürdürülebilir kanser bakımı

Bu yıl ESMO'da immünoterapiler ve tümörün moleküler özelliklerine göre hedefe yönelik tedaviler, bu tedavilerin kombinasyonları ön plandaydı. Yapılan her bir toplantı bitiminde diğer bir toplantıya yetişebilmek için tatlı bir telaş ile dolaştık. Bilim ve teknolojik gelişmeleri izlemek hastalarımız ve biz onkologlar için ümit vericiydi.

ESMO 2018'de immünoterapiler için en önemli başarı triple negatif meme kanserinde yapılan IMpassion130 çalışmasıdır. Bu çalışmada triple negatif metastatik meme kanserinde nab-paklitaksel ve atezolizumab kombinasyonu ile tüm grupta OS ve PFS de iyileşme

Cardosa'ya göre cevaplanması gerekenler;

- Endokrin tedaviye CDK4/6 inhibitörlerinin eklenmesinden en büyük faydayı görecektir hasta grubu hangisi?
- Bu kombinasyonun yeri birinci veya ikinci seçim tedavide mi?
- Progresyon sonrası CDKi devam etmeli mi?
- Endokrin tedavi ile kombinasyonda CDKi, mTOR veya PI3K inhibitörlerinden hangisi daha etkili olacak?

ESMO 2018 genomik tedavilerin en çok konuşulduğu bir kongre oldu. Genomik tedavilerdeki başarının en önemli çalışmalarından biriside SOLAR1 çalışmasıdır. Bu çalışmanın önemi endokrin tedaviye direnç mekanizmalarından olan PIK3CA mutasyonu saptanan HR pozitif, HER2 negatif, endokrin tedaviye dirençli metastatik meme kanserli hastalarda fulvestranta PIK3CA inhibitörü alpelisib eklenmesi PFS'i iyileştirmiştir.

HER2 pozitif meme kanserinde 1 yıl süreyle trastuzumab tedavisi standarttır. Kısa süreli trastuzumab tedavisinden fayda görecektir hasta grubu belirleyici bir biyomarker henüz yoktur. Short-HER çalışmasında

kemoterapi ile kombinasyonda 9 haftalık tarstuzumabın, standart tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir.

Erkek meme kanserinde (HR pozitif,neoadjuvan,a-djuvan, metastatik) yapılan ilk randomize çalışma Male-GBG54 ESMO 2018’de poster olarak sunulmuştur. Hormonal tedavide tamoksifen, tamoksifen+LHRH ve eksemestan+LHRH analogu karşılaştırılmıştır. Sadece tamoksifen ile periferik estradiol seviyeleri ilk 3 ayda %67, 6 ayda %41 artmıştır. LHRH analogu eklenen kollarda ise östrodiol seviyeleri azalmıştır. Erkek meme kanserinde periferik östrodiol seviyelerinin supresyonu klinik yarar için önemlidir.

ESMO 2018’de “metastatik kolorektal kanser tedavisinde RAS mutasyon sonucuna göre 2 veya 3. siklusta anti EGFR tedaviler eklenebilir mi yoksa RAS sonucunu beklemeden anti-VEGF tedaviler başlanmalı mı?” Sorusuna yanıt verilmiştir. Çalışmaya göre sol kolorektal kanserlerde RAS sonucuna göre beklenebilir.

Evre 3/4 somatik BRCA mutasyonu taşıyan, high grade seröz veya endometrioid over kanseri, primer periton kanseri ve fallopian tüp kanserlerinde platin bazlı tedaviye yanıt veren hastalarda olaparib ile devam tedvisi progresyon veya ölüm riskini %70 azaltmıştır.

Rekürren veya metastatik baş-boyun kanseri için birinci seçim tedavide immünoterapilerin öneminin gösterildiği Keynote-048 çalışmasının sonuçları ESMO 2018’de açıklandı. Bu çalışmada PD-L1 ekspresyonuna bakılmaksızın OS sonuçlarının pembrolizumab kolunda, standart kemoterapiye üstünlüğü gösterildi. Bu çalışmanın klinikte önemine bakıldığında, hastada tümör semptomatik ve tümör küçülmesi gerekli ise PDL1’e bakılmaksızın platin bazlı kemoterapi veya kemoterapi + pembrolizumab kombinasyonu daha uygun olabilir. Ancak PD-L1 ekspresyonuna göre tedavi verilecek ise; PDL1 ekspresyonu $\geq 20\%$: pembrolizumab, PDL1 ekspresyonu %1-20 arasında: pembrolizumab + kemoterapi, PDL1 ekspresyonu olmayan olgularda ise: kemoterapi ve setuksimab kombinasyonu bir seçenek olabilir. Tümör yükü ve semptomların değerlendirilmesi unutulmamalıdır.

Baş boyun kanserinde radyoterapi ile kombinasyonda sisplatin toler edemeyecek hastalarda veya HPV+ düşük riskli skuamöz hücreli kanserlerinde setuksimab eklenmesi önerilirken De-ESCALaTE çalışması tedavi seçeneklerini değiştirdi. De-ESCALaTE çalışmasına göre HPV+ düşük riskli orofarengeal skuamöz hücreli kanserde radyoterapi ile kombinasyonda sisplatine göre setuksimab eklenmesi beklenildiği gibi toksisiteyi azaltmamıştır. Ayrıca setuksimab ile sağ kalım daha kötüdür. İki yıllık sağ kalım setuksimab+radyoterapi ile %89.4, sisplatin+radyoterapi ile %97.5’dir. İki yıllık rekürrens oranları setuksimab

kolunda daha yüksektir. Sonuç olarak HPV+ düşük riskli skuamöz hücreli orofarengeal kanserlerde sisplatin halen standart tedavidir. Ancak sonraki çalışmalarda cetuksimab+radyoterapi kombinasyonunda KRAS mutasyonu değerlendirilebilir.

STAMPEDE çalışmasının yeni verileri ile oligometastatik prostat kanseri kavramı ve tedavi yönetimi değişti. Metastatik prostat kanserinde düşük metastaz yükü (≤ 5 kemik metastazı) olan hastalarda hormonal tedaviye prostata yönelik radyoterapi eklenmesi genel sağ kalımı anlamlı iyileştirmiştir. Metastaz yükü yüksek hastalarda ise sağ kalım faydası gösterilememiştir.

ALYSYMPCA çalışmasında kemik metastazlı ve kastrasyon dirençli prostat kanserinde Ra223 ile sağ kalım avantajı sağlanmış ve semptomatik iskelet ile ilişkili olaylar azalmıştır. Ancak Ra223 çalışmasında ise minimal veya asemptomatik kemik metastazı olan prostat kanserinde Ra223 ve abirateron kombinasyonunun, abiraterona göre iskelet ile ilişkili olaylar üzerine etkisi araştırılmıştır. İskelet ile ilişkili olayların gelişme zamanı kombinasyon kolunda daha kısadır, fakat OS’ye katkısı yoktur. Bu çalışmanın sonucunda Ra223 ve abirateron kombinasyonu birinci seçim tedavide önerilmemektedir. Abirateron alan bir hastada Ra223 verilecek ise abirateron son dozundan 5 gün sonra uygulanabilir ve abirateron ise 30 gün sonra başlanabilir.

Münih’te JAVELİN Renal 101 çalışmasının ara sonuçları açıklandı. İleri RCC’de birinci seçim tedavide aksitinib ve avelumab kombinasyonu, sunitinib monoterapisi ile karşılaştırıldı. Birinci seçim tedavide kombinasyon kolunda PFS’de hem PD-L1 + grupta hem de PD-L1 bakılmaksızın tüm grupta iyileşme açıklandı. OS sonuçları henüz immatür olsada ara analize göre tüm gruplarda artış bildirildi. Sonuç olarak, ara analiz sonuçları ile avelumab ve aksitinib kombinasyonunun kötü/orta prognozlu hastalarda şimdilik tedavi standardını değiştiremeyeceği, iyi prognozlu hastalarda yeni bir tedavi seçeneği olabileceği belirtildi.

Primeri bilinmeyen kanserlerde sitotoksik kemoterapiler ile 5 yıllık sağ kalım %11’dir. ESMO 2018’de açıklanan güzel çalışmalardan birisi de primeri bilinmeyen kanserlerde 360TM testi ile ct-DNA’da genomik analiz ve hedefli tedavi sonuçlarını açıkladı. Olguların %68’de mutasyon (KRAS, BRAFV600, FGFR, KIT, PIK3CA, RBB2 mutasyonu ve MYC amplifikasyonu) saptandı. Bu genomik analiz sonuçlarına göre hastaların yapılan tedavisinde klinik iyileşme bildirildi. Bu çalışma ile primeri bilinmeyen kanserlerde de genomik analizlerin önemi gösterilmiş oldu.



Prof.Dr.İsmail Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

ESMO 2018 Kongresi'nde İmmünoterapi

Kongrede, yeni bir terminoloji ile 'Tedavisiz Dönem Analizi' paylaşıldı

CM-214 Faz III çalışması ile Nivolumab artı İpilimumab kombinasyonunun daha önce tedavi almamış ileri evre veya metastatik renal hücreli karsinom hastalarında anlamlı derecede daha uzun tedavisiz sağkalım sağladığı ispatlanmıştı. Minimum genel sağkalım takibi 30 ay olmak üzere, 30'uncu ayda Nivolumab artı İpilimumab kombinasyonu kullanan hastaların yüzde 36'sının halen hayatta olduğu ve bir sonraki tedaviyi gerektirmediği ve bu alanda standart tedaviyi kullanan hastalarda ise bu oranın yüzde 16 olduğu belirlenmiştir. Yeni bir terminoloji ile 'Tedavisiz Dönem Analizi' paylaşıldı. Tedaviyi bırakan hastalar arasında, tedaviyi bıraktıktan iki yıl sonra, Nivolumab artı İpilimumab kombinasyonu alan hastaların yüzde

19'unun, standart tedavi alan hastaların ise yüzde 6'sının tedavisiz dönemde olduğu paylaşıldı.

'Şimdiye kadar görülmemiş bir başarı'

ESMO 2018 Kongresi'nde dikkat çeken bir diğer konu ise, metastatik melanomda kombinasyon tedavisine ilişkin 4 yıllık sağkalım sonuçları oldu. Nivolumab artı İpilimumab tedavisi alan hastaların yüzde 53'ünde dört yıllık sağkalım elde edilirken, bulgular bu çalışmada immün kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonu ile tedavi alan hastalar için şimdiye kadar bildirilen en uzun takip süresinin elde edildiğine yer verildi.

Bildiğimiz kadarıyla melanomda diğer mevcut tedavilerin hiçbirisiyle randomize koşullarda 4 yıllık takip ile yüzde 53 genel sağkalım oranı elde edilmemiştir. Melanom, tümörün hücresel özelliği, kalınlık ve ülserasyonuna, kanserin lenf nodlarına yayılıp yayılmamasına ve kanserin lenf nodlarının ne kadar ötesine yayıldığına dayanarak evreleme kategorilerine ayrılır. İmmüno-onkoloji ajanlarının geniş çaplı kullanımı, kanser tedavisinin çehresini değiştirmektedir. 2 İmmüno-onkolojik ajanın kombine kullanıldığı bu çalışmada kanserde tam yanıt sağlanan hastaların oranının yüzde 21 olarak gerçekleşmiştir.

MSI-High kolon kanseri tanılı hastalarda ilk ve tek İmmüno-Onkoloji kombinasyonu

Nivolumab artı düşük doz İpilimumab kombinasyonu, daha önce tedavi almamış MSI-High kolon kanseri tanılı hastalarda kalıcı klinik yarar sergiledi. Gelecekteki kanser tedavisinde pek çok farklı kombinasyon tedavisi beklenmektedir. CM-142 çalışması ile Nivolumab artı düşük doz İpilimumab kombinasyonu kullanan MSI-High kolon kanseri tanılı hastalarda yüzde 60 oranında objektif yanıt oranı gösterilmiştir. Hastaların kombinasyon tedavisine verdikleri yanıtların tutarlı ve sürdürülebilir kalıcılıkta olduğu gözlenmiş ve yanıt veren hastaların yüzde 82'sinde yanıtların devam ettiği belirlenmiştir.





Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

ESMO 2018'de Akciğer Kanseri

19-23 Ekim 2018 tarihleri arasında düzenlenen ESMO 2018 Kongresi'nde açıklanan yeni klinik çalışma verileri akciğer kanseri tedavisinde hedefe yönelik tedaviler ve immüno-onkolojik tedavilerin başarısını bir kez daha gösterdi.

Akciğer kanseri hem ülkemizde hem de tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerin en başında yer almaktadır. Son yıllarda özellikle adenokanser histolojisi önemli moleküler hedefler belirlenmiş olup, histolojik ve driver mutasyon alt tipine göre hedefli tedaviler ile akciğer kanseri tedavisinde daha önce görmediğimiz ve alışık olmadığımız yüksek yanıt oranları, uzun hastalık kontrolü ve uzun genel sağkalım görülmektedir.

İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörleri metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) birinci ve ikinci basamak tedavisinde ve rezeke edilemeyen Evre III KHDAK'nin idame tedavisinde Faz III randomize klinik çalışma sonuçları ile etkinliklerini göstererek

tedavi kılavuzlarında yerini almıştır. İmmüno-onkolojik tedaviler çok etkin olmasına rağmen hastalarda etkinliği predikte eden biyo-belirteçler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda moleküler testler tedavi algoritması, optimizasyonu ve prediktif tedavi yaklaşımları için oldukça önemli olmasına rağmen yaklaşık %30 hastada tanıda moleküler test tümör dokusu yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, kan bazlı tümör mutasyonel yükü (TMB), hastalar için öngörü değerini değerlendirmek üzere araştırılan bir biyolojik belirteçtir. B-F1RST Faz II çalışmasında daha önce immünoterapi tedavisi almamış hastalarda likit tümör mutasyon yükü ile atezolizumab tedavisinin etkinliği araştırıldı. Bu çalışmada likit tümör mutasyon yükü yüksek olan hastalarda atezolizumab tedavisi ile objektif yanıt oranı %28 iken, düşük olanlarda ise %4.4 olarak saptandı. Bu çalışma ile ilk defa likit biyopsi yöntemi ile tümör mutasyonunun immünoterapi etkinliğini göstermede prediktif olduğu görüldü.

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin etkinliğini öngörmek için yeni prediktif parametre: Tümör mutasyon yükü

Faz III, randomize KEYNOTE 10 çalışmasının da 42 aylık ortanca takip sonuçları açıklandı. KEYNOTE 10 çalışmasında daha önce 1 basamak kemoterapi sonrasında progresyon göstermiş PDL1 pozitif (≥ 1) KHDAK hastalarında pembrolizumab 2 ve 10 mg ile dosetaksel etkinliği karşılaştırılmış idi. Pembrolizumab ile tedavi edilen hastaların 3 yıllık sağkalım oranları %23 iken, dosetaksel ile tedavi edilenlerin %11 olarak bildirildi. Ortanca sağkalım pembrolizumab kolunda 11.8 ay, dosetaksel kolunda 8.4 ay olarak sunuldu ve hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlı idi. 2 yıl pembrolizumab tedavisi tamamlanan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %99 idi.

Daha önce EGFR mutant ileri evre veya metastatik KHDAK hastalarının 1. basamakta FLAURA ve 2. basamakta AURA Faz III çalışmaları ile etkinliği gösterilen Osimertinin, yapılan direnç mutasyon analizlerinde MET amplifikasyonunun ve EGFR'de C797S mutasyonlarının en sık sorumlu olarak saptandığı bildirildi.

Evre IIIA-N2 pozitif olan EGFR mutant KHDAK hastalarında neoadjuvan 42 gün süre erlotinib ile 2 siklus gemsitabin ve sisplatin kombinasyonunun etkinliği Faz II EMERGİNG-CTONG 1103 çalışmasında karşılaştırıldı. Bu çalışmada objektif yanıt oranı (%54.1 vs %34.3), progresyonsuz sağkalım (21.5 vs 11.9 ay, $p = 0.003$), patolojik tam yanıt (%10.7 vs %0), operasyon oranları (%83.8 vs %68.6) ve R0 rezeksiyon oranları

(%73.0 vs %62.9) erlotinib kolunda daha iyi olduğu sunuldu. Bir başka Faz II Neostar çalışmasında rezektabl KHDAK hastalarında nivolumab veya nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu neoadjuvan olarak verilmiş olup %26 hastada majör patolojik yanıt sağladığı gösterildi. Sonuç olarak da İmmün sistemin kontrol noktası inhibitörlerinin neoadjuvan tedavide de etkinlik ortaya koyduğu bildirildi.

ALTA-1L Faz 3 çalışması ile brigatinibin ALK mutasyonu pozitif ileri evre veya metastatik KHDAK hastalarının 1. basamak tedavisinde etkinliği WCLC 2018 kongresinde ilk defa açıklanmıştı. ESMO 2018'de santral sinir sistemi etkinliği dataları sunuldu. Hem ölçülebilir beyin metastazı olan hem de tüm beyin metastazı olan alt gruplarda brigatinib crizotinibe kıyasla belirgin olarak daha etkin bir santral sinir sistemi kontrol sağladığı sunuldu.

ALESİA Faz III çalışması ile daha önce tedavi almamış ALK pozitif lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda daha önce birçok çalışma ile etkinliği gösterilmiş olan Alectinib ile Crizotinib monoterapilerinin etkinliği bu sefer Asya kökenli hastalarda karşılaştırıldı. Ortanca 15-16 aylık takip süresi sonunda primer sonlanım noktası olan araştırıcının değerlendirdiği progresyonsuz sağkalım süresine alectinib kolunda ulaşılmaz iken, crizotinib kolunda 11.1 ay olduğu ve progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı %78'lik risk azalması gösterdiği sunuldu. Bu çalışmanın sekonder sonlanım noktası olan objektif yanıt oranı alectinib kolunda %91 iken, crizotinib kolunda %77 olarak saptandı. Tedavi öncesinde ölçülebilir beyin metastazı olan hastalarda santral sinir sistemi (SSS) objektif yanıt oranı alectinib kolunda %94, crizotinib kolunda ise %28 olarak bulundu; alectinib kolunda %35 kraniyal tam yanıt izlenirken, crizotinib kolunda ise tam yanıt izlenmedi. Bu çalışmada henüz ortanca sağkalım süresine her 2 tedavi kolunda ulaşılamadığı belirtilmesine rağmen, ilk analizlere göre alectinib tedavisi ile crizotinib tedavisine kıyasla %72'lik istatistiksel olarak anlamlı bir sağkalım avantajı gösterdiği belirtildi. Bu çalışma sonucu ile alectinib daha önce ALEX ve J-ALEX çalışmalarında olduğu daha önce tedavi almamış ALK pozitif lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında crizotinib tedavisinden daha etkin bulunmuştur.

Alectinib ve brigatinib etkinliği beyin metastazı olan akciğer kanserli hastalarda 'Şimdiye kadar görülmemiş bir başarı' olarak tanımlanabilir.



Doç.Dr. Ömer Fatih Ölmez

İstanbul Medipol Üniversitesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ESMO 2018

Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Yenilikler

Erken evre kolon kanserinde neoadjuvan Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonu

Erken evre kolon kanserinde, dMMR ve pMMR özellikleri olan hastalarda Nivolumab ve ipilimumab kombinasyonunun neoadjuvan safhada test edildiği ilk çalışmada, erken evre, rezektabl 19 kolon kanser hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalara ipilimumab ve nivolumab uygulandıktan 6 hafta içinde cerrahi uygulandı.

Uzak organ metastazı olmayan, barsak obstrüksiyonu veya perforasyon klinik olarak dışlanan, histolojik olarak doğrulanmış kolon kanser (rektum kanseri dışlandı) hastalarından 8 pMMR ve 7 dMMR tümör çalışmaya dahil edildi. Tümör mutasyon oranları incelendiğinde dMMR tümörler, pMMR tümörlere göre oldukça fazla mutasyon oranı içerdiği görüldü.

Majör patolojik cevap (<%10 rezidüel tümör) dMMR tümörlerde 7 hastanın 7 sinde de (%100) görülürken 4 hastada (%57) komplet yanıt gözlemlendi. pMMR tümörlerde majör patolojik cevap gözlenmedi ancak çalışmayı sunan araştırma-cı tümör mikro çevresinde değişiklik görüldüğünü not etti.

Tedavi öncesi CD3 infiltrasyonları değerlendirildiğinde dMMR ve pMMR tümörler arasında fark saptanmadı. Tedavi sonrası CD3 infiltrasyonları bakıldığında pMMR tümörlerde

az ancak dMMR tümörlerde anlamlı fazla infiltrasyon gözlemlendi. dMMR tümörlerdeki tedavi öncesi CD8+ hücreler anlamlı olarak daha yüksek sayıda görüldü. dMMR tümörler postoperatif incelendiğinde medyan 4.8 kat CD8+ T hücrelerinde artış vardı. pMMR tümörlerde de postoperatif CD8+ T hücrelerinde 2.4 kat artış görüldü.

Bu çalışma melanom ve akciğer kanser hastalarında yapılan faz III çalışmalardaki cesaret verici Nivolumab ve ipilimumab kombinasyon çalışmalarından sonra yapılan ve kolon kanserli hastalarda ilk defa denenilen bir kombinasyon çalışması. Özellikle dMMR tümörlü kolon kanser hastalarında yüksek patolojik cevap oranları klinik pratik değişikliklere ve sonraki yapılacak olan faz III çalışmalara ışık tutar niteliktedir.

Trifluridine/Tipiracil ile daha önce çoklu tedavi almış gastrik ve gastroözefageal bileşke(GÖB) tümörlerinde sağ kalım faydası

Faz III TAGS çalışmasına ≥ 2 kemoterapi rejimi alan, ECOG performans skoru 0 veya 1, rezeke edilemeyen histolojik olarak doğrulanmış metastatik gastrik/GÖB kanserli 507 erişkin hasta dahil edildi. Hastalar trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI) ve plasebo koluna randomize edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar %71 gastrik, %29 GÖB kan-seriydi. %55 hastada ≥ 3 metastatik bölge tutulumu vardı. Her iki kolda %63 hasta ≥ 3 sıra tedavi almıştı ve her iki kolda %44 gastrektomi öyküsü vardı. Çalışmaya dahil olan hastaların %90'dan fazlası daha önce floroprimidin, platin ve taksan tedavisi almıştı. Her iki koldaki hastaların üçte biri ramicurumab tedavisi almıştı.

Primer sonlanım noktası olan medyan genel sağ kalım (OS), FTD/TPI kolunda 5.7ay, plasebo kolunda 3.6ay bulundu. Medyan genel sağkalımda 2.1 ay iyileşme için HR:0.69 ($p=0.0003$). 12 ay OS oranı FTD/TPI kolunda %21 iken plasebo kolunda %13 raporlandı.

Çok değişkenli analizde şu faktörler OS için prognostik bulundu ($p<0.05$): ECOG performans skoru 1 olan (vs. 0), daha önce 2 sıra tedavi alanlar (vs. 3), yaş<65 olanlar (vs. ≥ 65), 1 veya 2 metastatik tutulumu olanlar (vs. 3) ve HER2 durumu negatif olanlar (vs. bilinmeyen veya pozitif).

Sekonder sonlanım noktası olan medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) sonuçları da plasebo koluna göre FTD/TPI kolunda anlamlı fayda gösterdi. 6 aylık PFS oranları sırasıyla %15 ve %6 raporlandı. PFS faydası tüm alt gruplarda devam etmekteydi.

Objektif yanıt oranları FTD/TPI kolunda %4 iken plasebo kolunda %2 gözlemlendi. Aktif tedavi kolunda 1 komplet yanıt, 12 parsiyel yanıt ve 115 stabil hastalık ve hastalık kontrol oranı %44 raporlandı. Plasebo kolunda hastalık kontrol oranı %14, iki kol arasındaki fark %30 açıklandı ($p<0.0001$).

Sekonder sonlanım noktalarından bir diğeri ECOG performans durumu 2 olanlara göre kötüye gidene kadar geçen süre FTD/TPI kolunda plaseboya göre daha uzundu (medyan, 4.3ay vs. 2.3ay; HR:0.69; $p=0.0005$).

Grade ≥ 3 yan etki oranları tüm etkiler göz önüne alındığında FTD/TPI kolunda %80 buna karşılık plasebo kolunda %58 açıklandı. Her iki kolda 1 hastada tedavi ilişkili ölüm raporlanırken, FTD/TPI kolunda grade $\geq$ febril nötropeni 6 hastada (%2) görüldü.

FTD/TPI kolunda doz modifikasyon oranı %58 ve yan etki nedeni ile tedavi sonlandırma oranı %13 açıklandı. Doz modifikasyonuna en çok neden olan yan etkiler nötropeni, anemi ve lökopeniydi.

İlerlemiş HCC hastalarında atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonu ile gösterilen uzun süreli etkinlik

Atezolizumab ve bevacizumab kombinasyonunun çok kollu test edildiği çalışmada Pishvaian ilerlemiş HCC hastalarının verileri açıkladı. Bu kombinasyon HCC dışında gastrik, pankreatik ve özefagus kanserlerinde de çalışmaya devam ediyor. Birinci sıra HCC tedavisinde test edilen kombinasyonun karşı kolunda tekli atezolizumab konumlandırılmış. Dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiş; daha

önce tedavi almamış, ECOG performans skoru 0 veya 1, uygun hematolojik ve diğer organ fonksiyonları olan HCC hastaları.

Hastaların %71 kadarı ekstrahepatik yayılım gösterirken %53 hastada makrovasküler tutulum gözlemlendi. %54 hastada daha önce uygulanan TAKE ve %36 hastada radyoterapi raporlandı.

Klinik veri kesim süresi olan 26 temmuz 2018 tarihinde 103 rezeke edilemeyen veya metastatik HCC hastası atezolizumab ve bevacizumab ile tedavi edildi.

1 hastada komplet yanıt (%1), 22 hastada parsiyel yanıt (%30) ve 33 hastada stabil hastalık (%45) ve hastalık kontrol oranı %77 açıklandı. Cevap veren hastaların %52 kadarında ≥ 6 ay ve %26 kadarında ≥ 12 ay medyan cevap süresi gözlemlendi. 23 cevap veren hastanın 19 kadarında (%83) medyan 7.2 ay devam eden yanıt gözlemlendi.

Birçok tümör tipinde olumlu sonuçlar gösteren ajan: Entrectinib

Entrectinib 3 klinik çalışmada NTRK füzyon gen pozitif veya negatif olan hasta popülasyonlarında değerlendirildi. STARTRK-1 çalışması Amerika, İspanya ve Güney Kore'de 10 merkezde yapıldı; STARTRK-2 çalışması 150'den fazla merkezde 15 ülkede yapıldı ve ALKA-372-001 çalışması İtalya'da 2 merkezde yapıldı.

Kongrede NTRK-pozitif olan 54 hastanın sonuçları açıklandı. Hastaların hiçbirisi daha önce TRK inhibitör tedavisi almamıştı. Araştırmacılar tarafından ek olarak 355 entrectinib alan hastanın güvenlik verileri derlendi.

Primer sonlanım noktası objektif yanıt oranı ve cevap süresi, sekonder sonlanım noktası PFS, OS, intrakraniyal objektif yanıt ve cevap süresi, güvenlik ve tolerabilite olarak belirlendi.

NTRK füzyon pozitif 54 hastanın medyan yaşı 57.5 ve tüm hastaların %60 kadarı kadın cinsiyet olarak raporlandı. Hastaların %40'dan fazlası 2 veya daha fazla sıra tedavi almışken %37 hasta sistemik tedavi almamıştı.

Hastaların %24 kadarı sarkom, %19 küçük hücreli dışı akciğer kanseri, %13 sekretuar kanser, %11 meme kanseri, %9 troid kanseri ve %7 kolorektal kanser olarak açıklandı.

Analiz sonucunda %57.4 genel yanıt oranı ve %16.7 stabil hastalık gösterdi. %7.4 hastada progresyon gözlemlendi.

Sekonder sonlanım noktası açısından 54 hastada medyan PFS 11.2 ay ve medyan OS 20.9 ay raporlandı.

Santral sinir sistemi metastazı olan 11 hastanın 6 tanesi (%54.5) entrectinib ile objektif yanıt gösterirken, 3 tanesinde tam yanıt gözlemlendi. Intrakraniyal medyan PFS 14.3 ay raporlandı.

En sık görülen grade 1/2 yan etki, disguzi (%47.1), konstipasyon (%27.9), yorgunluk (%27.9), ishal (%26.5), periferik ödem (%23.5) ve baş dönmesi (%23.5). En sık görülen grade 3 yan etki kilo kaybı %10.3 ve yorgunluk %7.4.

ESMO 2018

Jinekolojik Kanserler

BRCA mutant epitelyal over kanserli (EOK) hastalarda gerek platin dirençlilerde gerekse platin sensitiflerde özellikle 2/3 seri kemoterapi sonrasında PARP inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili pratiğimiz mevcut iken bu seneki ESMO'da en önemli çalışmalardan biri SOLO-1 datasının sunulmasıydı. Faz III dizayn bu çalışmada yeni tanı evre III-IV, yüksek grad, seröz veya endometrioid ovaryan, primer peritoneal veya fallop tüp kanserleri tanısı olan BRCA mutant hastalar primer platin bazlı kemoterapi sonrası olaparib 300 mg BID veya plaseboya 2/1 randomize edildiler. Progresyonsuz hastalar en fazla 2 yıl olaparib aldılar ve primer sonlanım olarakta PFS hedeflendi. 260 hasta Olaparib kolunda 131 hasta plasebo kolunda olup %85 hasta ovaryan kanser tanılı, %85 hasta evre III ve %74 hasta BRCA 1 mutant idi. Dağılımlar her 2 kolda benzerdi. Upfront sitoredüktif cerrahi yaklaşık %62 hastaya uygulanmış ve R0 rezeksiyon %76 hastada sağlanmıştı. İnterval sitoredüktif cerrahi ise %36 hastaya uygulandı ve bunların %80'i R0 rezeksiyona sahipti. Araştırmacılar tarafından hesaplanan medyan PFS plasebo kolunda 13.8 ay iken olaparib kolunda medyana ulaşamadı, 3 yıllık PFS oranları ise plasebo kolunda %26.9 iken olaparib kolunda %60.4 olarak hesaplandı. Alt grup analizlerinde kemoterapi cevabından bağımsız, yaş, ECOG status, BRCA 1 veya 2, Stage III veya IV gibi faktörlerin hepsinde olaparib lehine anlamlı fark mevcut idi. Hayat kalitesinde de plaseboya oranla anlamlı bir bozulma yoktu. En sık yan etkiler ise bulantı, yorgunluk, kusma, anemi ve diyare idi. Grad ^{3/4} yan etkilerden ise en sık anemi, nötropeni, yorgunluk ve diyare olaparib kolunda fazlaydı. Sonuç olarak faz III çalışma ile 1.seri kemoterapiyi takiben BRCA mutant ovaryan kanserlerinde olaparibin PFS'i anlamlı uzattığı ve yeni bir standart yaklaşım doğurabileceği bu çalışmada gösterildi.

Overyan kanser tanısı ile kemoterapi alan hastalarda psikolojik desteğin standart desteğe kıyaslandığı ve bu alanda ilk olan OVPSYCH2 çalışmasında 63 hasta 2 kola ayrıldı ve psikolojik destek alan hastalarda kötüleşmeye karşın endişenin psikolojik destek alan hastalarda daha az gözlemlendiği kontrol kolunda ise bu endişenin daha fazla olduğu bulundu.

Rekürren ovaryan kanserde CD-BEV (carboplatin/peg liposomal Doxo/Bevacizumab) vs CG-BEV (Carboplatin/Gemcitabin/Bevacizumab) faz III çalışmasında 682 hasta 1:1 randomize edildiler. CG-BEV kolunda grad ^{3/4} yan etkilerden nötropeni ve VTE daha fazla iken, hipertansiyon diğer kolda biraz daha fazla görüldü. PFS oranları ise 11.7 aya karşın 13.3ay ile CD-BEV kolunda anlamlı olarak (P 0.012) daha yüksek bulundu. Yine yaşam kalitesinin CD-BEV kolunda daha yüksek olduğu, sonuç olarak platin duyarlı rekürren ovaryan kanserlerinde CD-BEV in yeni standart olabileceği gösterildi.



Doç. Dr. Cemil Bilir

Sakarya Ünv. Tıp Fakültesi

İmmünoterapi ve overyan kanser konusunda bu ESMO'da 2 poster dikkat çekmiştir. Antianjiojenik ajan ile kombine (Nivolumab+Bevacizumab) faz 2 çalışmada 38 hasta yaklaşık yarı yarıya platin dirençli ve sensitif hastalar vardı, parsiyel cevap oranı %40 platin sensitif kolda, %16.7 dirençli kolda, 24 haftadan fazla stabil hastalık oranları da %30 ve %16 olarak bulundu, sırası ile. PARP inhibitörü ve immünoterapi kombinasyonundaki çalışmada ise durvalumab ve olaparib kombinasyonu 35 hastada denendi ve parsiyel cevap %14, stabil hastalık oranı %57 olarak bulundu. Bu çalışmada hastaların %83'ü platin dirençliydi, %17 BRCA mutant ve %40 hasta en az 4 basamak tedavi almıştı.

Diğer ilginç çalışmalardan biri CA 125'e karşı geliştirilen monoklonal antikor (Oreovomab) ile nivolumabın kombinasyonundan oluşan faz 1b çalışmada, rekürren EOK nivolumab 240 mg /14 gün + Orego 2 mg IV/28 gün 6 hastaya uygulanmıştı ve bu dozların klinik çalışmalarda kullanılabileceği belirtildi.

ESMO 2018'de PARP inhibitörlerinin yan etkilerini gösteren bir metaanalizde EOK tanılı hastalarda PARP kullanımı ile istatistiksel anlamlı olarak yorgunluk, iştah kaybı, baş ağrısı, dispne, öksürük ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının fazla olduğu konusunda dikkat çekildi ve bu konuda hastaların yakın takibi önerildi. Aynı merkezden yapılan başka bir metaanalizde de PARP inhibitörleri le anlamlı olarak GI ve hepatotoksisite görüldüğü özellikle karaciğer fonksiyon testlerinden AST/ALT değerlerinde ciddi yükseklikler görülebileceği belirtildi.

Japonya'dan yapılan bir çalışmada uterin leiomyosarkomların prognostik özelliklerini incelendi ve 259 uLMS hastasının datasında ileri evre, yüksek LDH ve adjuvan tedavisiz izlem kötü prognostik özellikler olarak, evre I hastalık, corpus uteride sınırlı hastalık, postop adj tedavi artmış OS ile ilişkili bulundu.

ICON8 çalışması faz III dizayn olup dose dense/haftalık ve 3 haftalık carbo-paclı kemoterapisini karşılaştırmıştı ve 1566 hasta dahil edilmiştir. Neoadjuvan tedavi ile yanıt oranları %61 olup özetle haftalık kol ile diğer kollar arasında yanıt açısından anlamlı bir fark gösterilemedi.



Dr. Öğr. Üyesi Dilek Erdem

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

ESMO 2018'de Meme Kanseri

2018 ESMO kongresi, meme kanseri açısından belki de bugüne kadar en heyecan verici verilere sahip kongre oldu. İmmünoterapi ve meme kanserinin birlikte anıldığı ilk pozitif immünoterapi çalışması olan IMPassion130 çalışması triple negatif meme kanserinde atezolizumab ile nab-paklitaksel kombinasyonunun verilerini içermektedir. Yine muazzam ilerlemeler kaydedilen konulardan biri de hormon reseptör pozitif meme kanseri grubu olmuştur.

IMPassion130 Çalışması

Otörlere göre ESMO 2018'de sunulan tüm çalışmalar ele alındığında IMPassion130 muhtemelen çok yakın gelecekte Onkoloji pratiğini değiştirmesi en muhtemel çalışma olarak görülmektedir. Meme kanserini immünoterapi çağına sokacak çalışmadır. Faz III randomize prospektif bir çalışma olup hastalar nab-paklitaksel+atezolizumab vs nab-paklitaksel+plasebo kollarına ayrılmıştır. PD-L1 pozitif hastalarda hem OS hem de PFS'de anlamlı ilerleme sağlanmıştır. PD-L1 tayini tartışılabilir, çünkü Roche/Genentech PD-L1'i tümör hücresinden değil immün hücrelerden tayin etmektedir. Atezolizumab kolundaki 25 aylık OS önemsiz olamaz. Hastalar bazı özelliklerine göre seçildiğinde triple negatif meme kanserinde immünoterapi işe yarayacak gibi görünmektedir. Belki de prediktif biyomarkerlerle ilgili daha çok veri elde edebileceğimiz ve primer sonlanım

noktası patolojik tam yanıt (PCR) olan neoadjuvan kullanım sonuçları beklenmelidir. PFS'in ortalama 2.5 ay olması klinik öneme sahiptir. Median PFS'in 2.5 ay OS'in 10.5 ay olması sürpriz değildir. Diğer tümörlerin immünoterapi ile tedavisi, sonrası da PFS'de az miktarda bir artış ama OS'de oldukça anlamlı artış görülmektedir. Çünkü immün sistem aktifleşir ve ertelenmiş etki görülür ve uzun süre devam eder. İmmünoterapinin bu ileriye aktarılan etkisi aylarca kalabilir. Aynı zamanda diğer çalışma sonuçları ile kıyaslandığında immün toksisite daha az bulundu. Birçok çalışma sonuçlandığında, immünoterapinin hangi sitotoksik ajanla daha iyi bir kombinasyon olacağı konusunda fikir verecektir.

PALOMA-3 Çalışması

Bu çalışma, siklin-bağımlı kinaz (CDK) 4/6 inhibitörü ile ilgili faz III çalışma sonuçlarında ilk kez oldukça iyi bir sağkalım verisine sahip olup öncül-çalışma niteliği taşır. Second line tedavide fulvestrant+palbosiklib eklemenin rolünü incelemiştir. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da 6.5 aylık OS yararı klinik açıdan anlamlıdır. Bu durum aslında hep hayal edilen güçte bir çalışmanın OS katkısı olmasına bir örnektir. İleri evre meme kanserinde pratiği değiştirecek çalışmalar sağkalıma etki edecek olanlardır. Ayrıca PALOMA-3 çalışmasında hormon sensitif kolda sağkalım yararı neredeyse 10 ay olup hormona duyarlı tümörlerin CDK 4/6 inhibitörlerine de duyarlı olduğunun göstergesidir. Sıklıkla ESR1 mutasyona bağlı endokrin tedavi direnci fulvestrant ile çözülür.

SOLAR-1 Çalışması

Çok iyi dizayn edilmiş bir çalışma olup metastatik meme kanseri alanında ilk hassas tıp biyomarker tarafından sürdürülen çalışmadır. Bir kolda PI3K inhibitörü alpelisib+fulvestrant diğer kolda ise fulvestrant+plasebo vardı. 2 kohorttan birinde PI3K mutant hastalar diğerinde mutasyonu olmayan hastalar mevcuttu. Hastalar her iki gruba benzer şekilde dağıldı. PFS tedavi & kontrol kolu için anlamlı olacak şekilde 10.5 ay vs 3.7ay idi. Yine kombinasyon tedavisi ile RR % 35 idi. Bu ajanın toksisitesi anlamlı olup % 60 hastada hiperglisemi görüldü; % 15 hastada hiperglisemi grade III-IV olduğundan metformin başlandı. Diyare de yine sık görülen yan etkilerinden biri idi. Toksisite nedeniyle tedaviyi bırakanlar % 25 idi. Alpelisib; primer tümörü ya da metastatik hastalıkta PI3K mutasyonu olan CDK 4/6 inhibitörü altında progresse olmuş bazı hastalar için bir seçenek olabilir.

MALE-GBG54 Çalışması

Erkek meme kanserinde farklı hormonal tedavileri karşılaştıran ilk prospektif randomize çalışmadır. Tamoksifen vs tamoksifen+Gnrha (3 ayda bir) vs eksemestan karşılaştırıldı. Sonuçta erkek meme kanseri de kadın meme kanseri gibi endokrin tedaviden fayda gördüğü ortaya konuldu.



Dr. Öğr. Üyesi Lokman Koral

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

ESMO 2018’de Öne Çıkan 5 Çalışma

Metastatik baş – boyun kanserlerinde immünoterapi

Rekürren veya metastatik skuamöz hücreli baş-boyun tümörlerinde platin rezistan hastalarda EXTREME çalışması adeta son 10 yıla damgasını vurmuştur. Platin ve 5-fluorourasilin plasebo veya setuksimab ilavesi ile karşılaştırıldığı çalışmada medyan genel sağkalım ve medyan progresyonsuz sağkalım setuksimab alan hastalar lehine anlamlı saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarından sonra kemoterapi + setuksimab rekürren metastatik baş boyun tümörlerinde ilk sıra tedavide kategori 1 düzeyinde önerildi.

Keynote 012 çalışmasında pembrolizumabın faz 1b çalışmasında da PD-L1 ekspresyonundan bağımsız yanıt söz konusuydu.

ESMO 2018 de sunulan KEYNOTE-048 faz 3 çalışması ile rekürren/metastatik skuamöz hücreli baş-boyun tümörlerinin pembrolizumab 1. sıra tedavisinde hastalar pembrolizumab monoterapi, Pembrolizumab + kemoterapi ve EXTREME koluna ayrıldı. PD-L1 ekspresyon yüzdesi $\geq 50\%$ veya $< 50\%$ olarak belirlendi. Pembrolizumab ile kemoterapi + Setuksimab

(Extreme) kolları karşılaştırıldığında pembrolizumab ve karşı kolda 12 aylık genel sağkalım $\%56.9$ & $\%44.9$ ve 24 aylık genel sağkalım $\%38.3$ & $\%22.1$ olarak saptandı. Medyan genel sağkalım 14.9 ay & 10.7 ay saptandı.

Günümüzde rekürren veya metastatik skuamöz baş boyun tümörlerinde kategori 1 düzeyinde öneri setuksimab-sisplatin-fluorourasilin tedavisi şeklindedir. Nivolumab ise yayınlanan çalışmasında olduğu gibi platinli ilk sıra tedavi sonrası progrese olan hastalarda kategori 1 düzeyinde önerilmektedir.

Keynote-048 çalışmasının sonuçlarının rekürren/metastatik skuamöz baş boyun tümörlerinde günlük pratiği değiştirmesi bekleniyor.

Triple negatif meme kanseri artık hedefli mi?

İleri veya metastatik triple negatif meme kanserinde medyan genel sağkalım 18 ay veya daha azdır. İlk sıra tedavide NCCN 2018 rehberi tek ajan taksan veya antrasiklin kemoterapisi önermektedir. PD-L1 ekspresyonu TNBC’da

%20 oranında gösterildi. Üç anti-PDL1 ile yapılan faz I çalışmalarında atezolizumab ile % 19, avelumab ile %44 ve pembrolizumab (keynote 012) ile %18.5 objektif yanıt oranları elde edildi. İmmünoterapiler PD-L1 ekspresyonundan bağımsız etki gösteriyor, yanıt alınan hastalarda sağkalım yararı gösterilmiştir. İlk sırada veya 2. sıradan sonraki tedavilerde yanıt oranları yüksektir. Genomik TNBC subtiplerine göre potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesi ve buna uygun tedaviler verilmesi ile sağkalımların artırılması mümkün olacaktır.

IMpassion 130: Tedavi almamış lokal ileri veya metastatik triple negatif meme kanseri hastalarında atezolizumab + nab-paklitakselin, plasebo + nab-paklitaksel, çift kör, randomize çalışması

Metastatik veya inoperabl TNBC, tümör infiltrate immün hücrelerde (IC) PD-L1 durumuna ($\geq 1\%$ pozitif, $\leq 1\%$ negatif) göre hastalar tabakalandırıldı, çift kör çalışmada kollar arasında geçişe izin verilmedi. PD-L1 pozitif popülasyon için PFS atezolizumab için 7.5 ay ve plasebo kolunda 5 ay, 1 yıllık PFS atezolizumab kolunda %29 ve plasebo kolunda %16'dır. Medyan genel sağkalım 21.3 ay atezolizumab kolunda ve 17.6 ay plasebo kolunda, 2 yıllık genel sağkalım atezolizumab kolunda %42 ve plasebo kolunda %40 saptandı. PD-L1 pozitif popülasyonda genel sağkalım atezolizumab kolunda 25 ay (22.6-NE) ve plasebo kolunda 15.5 ay (13.1-19.4), 2 yıllık genel sağkalım oranı atezolizumab kolunda %54 ve plasebo kolunda %37 saptandı. IMpassion 130 çalışması metastatik TNBC da immünoterapinin faydasını gösteren ilk çalışma oldu. Atezolizumab + nab-paklitaksel istatistiksel olarak önemli fayda sağladı. Bu çalışmadaki veriler PD-L1 pozitif tümörlerde atezolizumab + nab-paklitakseli yeni bir standart olarak belirledi. Bu çalışmanın makalesi 20.10.2018 de NEJM de yayınlandı.

Kolorektal karsinomda immünoterapi

Metastatik kolorektal kanserde mismatch tamiri yetersizliği (dMMR) / mikrosatellit instabilite yüksekliği (MSI-H) klinik çalışmalarda yaklaşık %4 oranında görülmektedir. MSI-H/dMMR metastatik kolorektal kanserde genel sağkalımı MMR-proficient hasta grubu ile karşılaştırıldığında daha kötü prognostudur.

Pembrolizumab ile yapılan dMMR olan ve olmayan metastatik kolorektal kanserli 32 hastanın değerlendirildiği faz 2 çalışmada pembrolizumabın etkinliği incelenmiştir. İmmün ilişkili cevap oranları ve immün ilişkili PFS oranları dMMR'li kolorektal kanserli hastalarda sırasıyla %40 ve %78 saptanmıştır. MMR-proficient hastalarda immün ilişkili cevap %0 ve immün ilişkili PFS %11 saptanmıştır. Medyan PFS ve genel sağkalıma dMMR grubunda ulaşamazken,

Triple negatif meme kanseri tedavisinde yüzümüzü güldüren sonuçları artık görmeye başladık.

MMR-proficient grupta medyan PFS 2.2 ay ve OS 5.5 ay saptanmıştır. NCCN 2016 2.versiyonda NCCN paneli tarafından pembrolizumabın kullanımının onaylanmadığı ve devam eden klinik çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerektiği ifade edildi.

Check-mate-142 çalışmasında MSI-H olan ve olmayan metastatik kolorektal kanserli hastalarda nivolumab +/- ipilimumabın etkinliği ve güvenliğinin değerlendirildiği çalışmada daha önce 2-4 sıra kemoterapi almış hastalar iki gruba ayrıldı. Medyan cevap süresine her iki kolda da ulaşılammış ve cevap oranları PD-L1 düzeyleri ile ilişkisiz saptanmıştır. Kasım 2016'da yayınlanan NCCN version 1.2017 de MSI-H veya dMMR olan tümörlerde nivolumab veya pembrolizumabın ardışık tedavide bir opsiyon olacağı belirtilmiştir.

Bu çalışmanın kombinasyon kolunun güncellemesi ESMO-2018 de sunuldu. 1. hat tedavide medyan takip nivolumab + ipilimumab ile hastaların %84'ünde bazale göre hedef lezyonda tümör küçülmesi izlendi. Veri kesim tarihinde medyan cevap süresine (DOR) ulaşılammıştı, yanıt veren hastaların %82 sinde yanıt devam ediyordu, yanıt verenlerin %74'ü ≥ 6 ay cevap veren hastalardı.

dMMR/MSI-H olan, yoğun tedavi almamış metastatik kolorektal kanserli hastalarda Ekimde 2018'de güncellenen versiyon 4.2018 NCCN de ilk hat tedavi olarak nivolumab veya pembrolizumab önerilmektedir. İpilimumab ve nivolumab kombinasyonu ise kategori 2 düzeyinde önerilmektedir. ESMO rehberinin son güncellemesi 2014 olduğu için immünoterapi ile ilgili öneri bulunmamaktadır.

Renal hücreli karsinom

Metastatik renal hücreli karsinomda tirozin kinaz inhibitörleri ile ulaşılan sağkalımlardan sonra immünoterapilerle kombinasyon çalışmaları yapılmaya başlandı. Checkmate 025 everolimus ve nivolumabın karşılaştırdığı çalışmada medyan genel sağkalım 25 ay, HR:0.93 nivolumab lehine saptandı. PD-L1 ekspresyonu %1 veya daha fazla ölçülen

hastaların genel sağkalımı 21.8 ay ve PD-L1 ekspresyonu %1'den az olan hastalarda medyan genel sağkalım 27.4 ay nivolumab lehine saptandı.

Daha önce tedavi almamış metastatik clear cell renal karsinomlu hastalar faz III Checkmate 214 çalışmasında nivolumab + ipilimumab ve sunitinib kollarına randomize edildi. Orta ve kötü riskli hastalarda 18 aylık genel sağkalım oranı nivolumab + ipilimumab kolunda %75 ve sunitinib kolunda %60 saptandı. Medyan genel sağkalıma nivolumab artı ipilimumab ile ulaşılacakken sunitinib ile 26 ay saptandı (P <0.001). Sonuçta genel sağkalım ve objektif cevap oranlarında kombinasyon kolu önemli derecede üstün saptandı.

Atezolizumabın klinik aktivite ve güvenliğinin değerlendirildiği metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarla yapılan faz 1 çalışmada medyan genel sağkalım 28.9 ay ve medyan progresyonsuz sağkalım 5.6 ay saptandı. Tümör hücreleri ve tümör infiltrate lenfositler tarafından salgılanan PD-L1'in azalmış düzeyleri daha uzun sağkalım ile ilişkilirdi.

Javelin renal 101, randomize, faz 3 çalışma, ileri RCC de avelumab+axitinib ile sunitinib'in ilk hat tedavide karşılaştırılması

Primer sonlanım noktası olan medyan PFS avelumab+axitinib ile 13.8 ay ve sunitinib ile 7.2 ay saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktası doğrulanmış objektif cevap PD-L1 + grupta avelumab+axitinib ile %55 ve sunitinib ile %26 saptandı. Bütün popülasyon için genel sağkalıma her iki kolda da ulaşılammıştı. Subgrup analizlerinde PD L1 durumu, daha önce nefrektomi olup olmaması, IMDC risk skorlaması ve MSKCC risk skorlamalarına göre avelumab+axitinib lehine üstün bulundu. MSKCC kötü risk grubunda HR 0.50 ve IMDC iyi risk grubundaki HR 0.54 dikkat çekici bulundu. Bütün popülasyondaki cevap oranları %51 iken PD-L1 pozitif grup için %55 saptandı.

Avelumab axitinib sonuçları sunulurken faz 3 keynote-426 çalışmasında pembrolizumabın axitinib ile kombine tedavisinin hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalımı artırdığı duyuruldu.

Over kanserinde PARP inhibitörleri

BRCA mutasyonu olan ve olmayan platin sensitif rekürren over kanseri hastalarında oral PARP inhibitörü niraparib, plaseboya karşı progresyonsuz sağkalım BRCA mutant grupta 21.0 ay ve BRCA non mutant grupta 12.9 ay ile istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaştı. BRCA mutasyonundan bağımsız olarak plasebo grup ile önemli derecede progresyonsuz sağkalım farkı saptandı. Yüksek dereceli seröz over primer periton veya fallop tüpü kanseri nedeni ile plaseboya karşı olaparibin verildiği faz 2 çalışmada hem BRCA mutant, hem BRCA wild hastalarda medyan PFS anlamlı bulunmuş ancak BRCA mutant hastalar daha fazla fayda görmüştür. Temmuz 2015'te FDA 3 veya daha fazla



kemoterapi almış, BRCA mutant over kanseri hastalarında olaparib onayladı. Relaps platin sensitif yüksek dereceli over karsinomlu hastalarda Rucaparib ile yapılan ARIEL 2 faz II çalışmasında da BRCA mutant hastalarda PFS de anlamlı istatistiksel fayda görülmüş. Daha önce en az iki sıra platin içerikli kemoterapi almış olan hastalarda Olaparib ile yapılan SOLO-2/ENGOT-Ov21) faz 3 çalışmasında plaseboya karşı medyan PFS 19.1 ay & 5.5 ay saptanmıştır.

Solo 1: Phase III çalışma. BRCA1/2 mutasyonu olan yeni teşhis edilmiş ileri over kanseri hastalarında platin bazlı kemoterapiyi takiben olaparib devam tedavisi

Evre III hastalık veya evre IV hastalık için , platin bazlı kemoterapiden sonra komplet veya parsiyel cevaplı hastalar randomize edildi. Araştırmacı tarafından plasebo kolunda saptanan medyan PFS 13.8 aydı, olaparib kolunda ise henüz medyan PFS ye ulaşılammıştı. Her iki kol karşılaştırıldığında 3. yılda olaparib kolunda hastaların %60.4'ü progresyonsuz ve plasebo kolunda hastaların %26.9'u progresyonsuzdu. Sonuç olarak BRCA mutant ileri over kanseri hastalarında PFS'yi eşi görülmemiş bir şekilde artırdı, ESMO 2018'de sunulan poster sonrasında eş zamanlı olarak makalesi de NEJM de yayınlandı. Bu sonuçlarla Olaparib, BRCA mutant ileri over kanser hastalarında standart platin bazlı kemoterapiyi takiben göz önünde bulundurulmalıdır. Halen NCCN V.2.2018 de platin sensitif tedavide idame tedavisi olarak bevasizumab, niraparib, olaparib ve rucaparib önerilirken bu çalışma ile olaparibin idame tedavideki öneri düzeyi olarak bir adım öne çıkması beklenmektedir.

Özet olarak over kanserinde adjuvan tedavi sonrasında bevasizumabın idame tedavisi PFS yararı göstermiş ve ancak bu genel sağ kalıma yansımamıştı, PARP inhibitörleri ile rekürrens sonrası verilen tedavi ile daha uzun süreli PFS elde edilmiştir.



Doç. Dr. Teoman Yanmaz

Memorial Şişli Hastanesi

ESMO 2018 ve Türkiye

Bildiğiniz gibi 19-23 Ekim tarihlerinde Almanya/ Münih'te ESMO 2018 kongresi gerçekleştirildi. Tarihsel olarak Tıbbi Onkoloji camiası için en önemli genel kongre hep ASCO kongreleri olmuştur. ECCO/ESMO ise genelde ASCO'nun gölgesinde kalmıştır. Son yıllarda bu alıştığımız yaklaşımın giderek değiştiğini, ESMO büyük kongrelerinin de artık neredeyse ASCO kadar önemli çalışmaların açıklandığı ve heyecanla sonuçların beklendiği kongreler olduğunu görüyoruz.

Bu yılki kongrede çok dikkat çeken çalışmalardan biri SOLO 1 çalışmasıydı. Bu çalışmanın sunumu sonrası tartışmacı sonuçlara göre evre 3-4 BRCA mutant hastalarda Olaparib'in 1. basamak KT sonrası idame tedavisinin standart olmasını beklediğini ve BRCA mutant olmayan hastalardaysa 2. basamak KT sonrası idame olarak kullanılabileceğini vurguladı.

Meme kanserinde immünoterapi kullanımı ile ilgili yüz güldürücü bir çalışma triple negatif (TNBC) lökal ileri veya metastatik hastalarda 1. basamak tedavide Atezolizumab'ın test edildiği Impassion 130 çalışmasıydı. Bu çalışma sonucunda Atezolizumab, PD-L1 + TNBC hastalarında sağkalımı uzattığı ispat edilen ilk immünoterapi ilacı oldu.

Hormon pozitif (HR+) metastatik meme kanserinde (MBC) endokrin direncin kırılmasıyla ilgili 3 önemli çalışma sonucu açıklandı. Bunlardan ilki PALOMA 3 çalışmasıydı. Burada endokrin dirençli HR+ MBC hastalarına Fulvestrant ile birlikte Palbociclib veya plasebo verilmesi karşılaştırılmış. PFS 11.2 ay vs 4.6 ay (HR:0.497, p<0.000001), OS 34.9 ay vs 28 ay (HR:0.81, p:0.043) saptandı. Sonuçlar OS açısından istatistiksel anlamlı olmasa da primer sonlanım noktasının PFS olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Tartışmacı çalışmalarda

primer sonlanım olarak OS'ın belirlenmesinin önemli olduğunu vurguladı.

HR+ MBC hastalarında endokrin direncin kırılmasına yönelik diğer 2 çalışma 2 yeni gruba ait ilaçları ön plana çıkardı. Birincisi SOLAR 1 çalışması; PI3K-alfa inhibitörü olan Alpelisib'in Fulvestrant ile kombine olarak Fulvestrant + plasebo koluyla karşılaştırılması. Bu çalışmada PI3K mutant hastalarda PFS 11 ay vs 3.7 ay olarak saptandı. Tartışmacı bu sonucun, bu sınıftaki ilaçlar içinde şu ana kadar en iyisi olduğunu vurguladı. İkinci çalışma epigenetik ilaçlar grubundan Histon deasetilaz inhibitörü (HDAC) Chidamide ile yapılmıştı. Yine endokrin direnç gelişmiş HR+ MBC hastalarında yapılmış bu çalışmada Eksemestan'a Chidamide ya da plasebo ilave edilerek yapılmış. PFS 7.4 ay vs 3.8 ay saptandı. Objektif yanıt oranları ise %18.4 vs %9.1 olarak bulundu.

Böbrek hücreli karsinomda da önemli bir gelişme olarak ilk kez İmmünoterapi - Tirozin kinaz inhibitörü kombinasyonu ile yapılmış randomize faz 3 bir çalışmanın sonuçları açıklandı. Metastatik böbrek kanserlerinde ilk basamakta standart tedavi olarak Sunitinib'e karşı Avelumab + Axitinib kombinasyonu kullanılmış. Objektif yanıt oranı çalışma kolunda %55, kontrol kolunda %25, PFS ise 13.8 vs 8.4 ay olarak bulundu (HR:0.69, p:0.0001). OS açısından henüz yeterli veri oluşmadığından yorum yapılamadı.

Prostat kanseri açısından da önemli 2 çalışma vardı. Bunlar STAMPEDE çalışmasının yeni kollarıydı. İlki metastatik kastrasyon sensitif (mHSPC) hastalarda androjen deprivasyon tedavisine Abirateron Asetat (AAP) eklenmesinin faydası olup olmadığını araştırıyordu. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli grupta AAP tedavisinin

eklenmesinin OS'a anlamlı katkı yaptığı görüldü (yüksek riskli grupta HR:0.54 , $p<0.001$, düşük riskli grupta HR:0.66 , $P:0.041$). Tartışmacı bu sonucun metastatik prostat kanseri tedavisinde tedavi algoritmasını tamamen değiştireceği öngörüsünde bulundu.

mHSPC hastalardaki diğer çalışma ise radyoterapinin etkisi üzerineydi. Burada yine STAMPEDE çalışmasının bir kolu söz konusuydu. mHSPC hastaları 2'ye ayrılıp bir kolda primer lezyona radyoterapi yapılmıştı. Burada FFS'da (failure free survival) avantaj görülürken OS açısından fark saptanmadı. Ancak tedavi gören grupları düşük tümör yüklü ve yüksek tümör yüklü olarak değerlendirince düşük tümör yüklü hastalarda OS açısından da fayda olduğu görüldü.

ESMO'da bu gelişmeleri takip ettikten sonra ülkemizdeki güncel duruma bakınca birçok tedavinin uygulanmasında geride kaldığımızı görüyoruz. Yukarıdaki örneklerden yola çıkarsak örneğin Olaparib FDA tarafından germline BRCA mutasyonu olan over kanseri hastalarının tedavisinde Aralık 2014'te onay aldı. Daha sonra bu endikasyon , BRCA mutasyonundan bağımsız olarak nüks sonrası idame tedavisi olarak genişletildi (Ağustos 2017). En son 2018 Ocak ayında BRCA mutant metastatik meme kanseri hastalarında da onay verildi. Bu ilaç henüz ülkemizde ruhsatlı değil. Aynı gruptaki diğer ilaçlar (Niraparib, Rucaparib) için de benzer bir durum söz konusu. Ülkemizde ruhsatlandırmadan sonraki dönemlerin uzunluğu da göz önüne alındığında (geri ödeme, endikasyon dışı ödeme gibi süreçler) hastalarımızın daha önemli bir süre ilaçlardan mahrum kalacağını öngörebiliriz.

Yine yeni bir çalışması açıklanan Palbociclib için de geçerli bu durum. Bu ilaç için FDA Şubat 2015'te ilk onayı vermişti. Aradan geçen sürede endikasyon genişletildi ve en son Mart 2017'de HR+ (Her2 -) MBC hastalarında 1. basamak tedavide Letrozol ile kombine şekilde onaylandı. Yine içinde bulunduğu grupta diğer ilaçlar için de (Ribociclib, Abemaciclib) benzer bir yönelim devam etmekte. Ülkemizde bu ilaçlardan herhangi birinin ruhsatı halen maalesef yok.

Benzer bir durum İmmünoterapi ilaçları (PD-1 ve PD-L1 monoklonal antikoları) açısından da geçerli. Özellikle önemli bir sağlık problemi olan akciğer kanseri hastalarında kullanımıyla ilgili her gün yeni bir aşama kaydedilmesine rağmen ülkemizde bu ilaçlar ya hiç bulunmuyor ya da sadece kısıtlı endikasyonlarda (renal hücreli kanser, hodgkin lenfoma gibi) geri ödemesi yapılıyor.

Tıbbi Onkologlar bu durumda ne yapıyor? En çok yaptığımız şey böyle bir hastayla karşılaştığımızda önce insani amaçlı erken erişim programı var mı diye bakmak. Eğer bu yoksa hali hazırda benzer bir molekülle yapılan klinik araştırma var mı diye bakmak. Son zamanlarda klinik araştırmalara katılımın yoğun olmasının altında maalesef hasta, hasta yakını ve doktorun SGK onaylı tedavilerin yetersiz olduğunu bilmesi de yatmakta. Bununla mukabil ülkemizde yürüyen klinik araştırmaların

birçoğu başka tedavi seçeneği kalmamış multipl tedaviler almış hastalara değil tam tersi tedavinin daha ilk başında olan hastalara yönelik. Araştırmacı firmalar da bizdeki bu eksikliğin farkında. Bu durum aslında temel insan hakları açısından şöyle bir kusur da içinde barındırmakta; önümüzdeki 5-10 yıl çalışması yapılan ilaca ulaşamayacak bir ülkede gelişmiş ülkelerin vatandaşları için araştırma yapılmaktadır.

Mevcut sorunu ve bu durumda aldığımız aksiyonu ortaya koyduktan sonra daha iyi ne yapılabilir konusuna. Öncelikli görev Sağlık Bakanlığı , Sosyal Güvenlik Kurumu ve Maliye Bakanlığı'na düşmekte. Tabii şunu aklımızdan çıkarmadan ilaç harcamaları (özellikle de kanser tedavisi) tüm dünyada ciddi oranda artış göstermektedir. Bu konuda tüm devletler ve sigorta sistemleri çare arayışındalar.

Soruna 2 açıdan yaklaşmak lazım. Birincisi acil olarak çözülmesi gereken insani tarafı. Mortalitesi yüksek bir hastalığa yakalandınız, bu ihtimali azaltacak tedaviler var ve buna ulaşamıyorsunuz. Bu kendiniz olabilir, eşiniz , anneniz, babanız ya da çocuklarınız, hepsi kendi içinde ayrı bir travmatik durum içermektedir. Ödeme kurumlarını da anlayışla karşılamalıyız, hiçbir ülkenin sınırsız kaynakları yoktur ve atılacak her adımın bütçeye ek bir yükü olacaktır. Buradaki dengeyi ödeme kurumu temsilcileri, ilaç sanayi temsilcileri, uzmanlık derneği ve hasta-hasta yakınlarının (ya da bu konuda çalışan sivil toplum örgütleri) ortak ve şeffaf çalışması sağlayabilir.

İkincisi ve daha önemlisi uzun dönemli bir strateji oluşturmak. Hiçbir ülke tamamen dışa bağımlı şekilde bilimsel-teknolojik üretime katkı sunmadan bu yükün altından kalkamaz. Burada genel bir strateji oluşturulmalıdır. Devletin bu konuyla ilgili paydaşları (ilaç sanayi , üniversiteler, ar-ge merkezleri, TÜBİTAK, uzmanlık dernekleri) bir araya getirerek bir strateji oluşmasını tetiklemesi ve maddi-manevi olarak bunun arkasında durması gerekmektedir. Bu konuda ilerleme sağlamış tüm ülkelerde (özellikle ABD'nde) yaklaşım hep böyle olmuştur. Bunu 10 sene önce yapsaydık şimdi böyle bir kriz yaşamazdık. Şimdi başlayınca 10 yıl sonrası kurtaracağız.

Ayrıca olaya sadece maliyet, ekonomi, döviz girdisi, çıktısı açısından bakmayalım. Bu tür bir yaklaşım ülkemizdeki genç akademisyenlerin kariyer planında geleceğe daha umutlu bakmalarını sağlayacaktır. Onkoloji konusunda elde edilecek başarı diğer bilim kollarını da pozitif etkileyecektir.

Şu anda ülkemizde birçok akademisyen (özellikle temel bilimciler) kendi laboratuvarlarında zaten bu tür araştırmalar yapmaktadır. Yapmamız gereken bu bilginin organize edilmesi, ilaç sanayinin ilgisinin çekilmesi ve arkasına kamunun maddi-manevi desteğinin alınmasıdır.

Bugün sorunlarımız büyük görünüyor olabilir, ama ülkemizde sorunları değerlendirmede ve çözmede gittikçe artan kamuoyu desteğini yabana atmayalım. Geleceğin hepimiz için daha iyi olacağına inanıyorum.



Dr. Ali Alkan ile Özel Röportaj



Öncelikle seni tanıyabilir miyiz?

1982 Antalya doğumluyum. 2007 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İç Hastalıkları eğitimine başladım. Mart 2012'de İç hastalıkları uzmanı ünvanı alarak, zorunlu hizmet görevimi yerine getirmek üzere Sincan Devlet Hastanesi'nde çalışmaya başladım. Mart 2013'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Tıbbi onkoloji yandal eğitimine başladım. Mayıs 2016'de Tıbbi Onkoloji uzmanı oldum. Zorunlu hizmet görevimi tamamlamak için Osmaniye Devlet Hastanesi'nde Ağustos 2016- Eylül 2018 arasında görev yaptım. Eylül 2018 itibarıyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Hastanesi'nde Dr. Öğr. Üyesi olarak görev yapmaktayım.

Çalışmaya başladığın yeni klinikte sana başarılar dilerim. Peki şimdiye kadar ESMO'da neler yaptın? En son ESMO 2018 kongresi içerisinde yaptığın aktivasyonlar neler oldu?

Nisan 2017 "ESMO Preceptorship on Neuroendocrine Neoplasms" katıldım. 2014 ESMO'da 1, 2016 ESMO'da 3, 2017 ESMO'da 2 adet poster bildiri sundum.

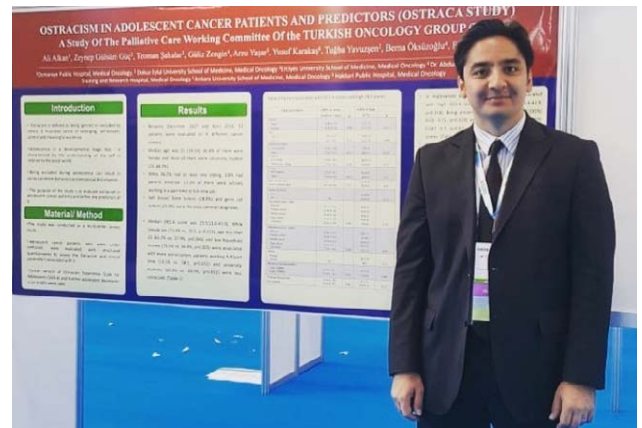
ESMO 2018'de Türk Onkoloji Grubu projesi olarak yürüttüğümüz "Ostracism in adolescent cancer patients and predictors (OSTRACA Study): A study of the palliative care working committee of the Turkish Oncology Group (TOG)" çalışmasını poster bildiri olarak sundum. Ayrıca destek tedaviler sözel bildiri oturumunda "Posttraumatic Growth and Death Anxiety in Caregivers of Cancer Patients: PHOENIX Study" isimli çalışmamızı sundum. PHOENIX çalışması ile ilgili ESMO'nun OncologyPro platformu için röportaj verdim.

Peki en son ESMO 2018'i nasıl değerlendiriyorsun?

ESMO 2018, benim için sözel bildiri sunmanın ve katılım bursu kazanmanın verdiği heyecanla dolu bir şekilde geçti. Kongrede immünoterapi çalışmalarının uzun dönem sonuçları ve erken dönemde etkinliğini gösteren çalışmaları birinci ağızdan dinleme fırsatı bulduk. Birçok pratik değiştiren çalışmalar sunuldu. Umarım Türkiye'de de yakın gelecekte yeni ilaçlara daha hızlı ulaşma imkanımız olur da biz de bu çalışmaları "pratik değiştiren çalışma" olarak adlandırabiliriz. ESMO Genç Onkolog oturumları iyi düzenlenmiş, kariyer planlama ve akademik aktivitelerin dizaynı açısından faydalıydı. Yine ESMO kılavuz oturumları vaka bazlı, uzman görüşlerinin tartışıldığı güzel oturumlar oldu.

Türkiye'de yapılan kongreleri değerlendirebilir misin? Ülkemizde yapılan ulusal ve uluslararası kongrelerin sence eksiklikleri neler?

Öncelikle Türkiye'de gereğinden çok fazla kongre, sempozyum ve bilimsel toplantı olduğunu düşünüyorum.



Tüm bu organizasyonlarda, spesifik konuların tartışılması yerine pratiğimizde ulaşamadığımız ilaçların güncel çalışmaları tartışılıyor. Türkiye pratiğini baz alan oturumların ve konuşmaların genç onkologlar için daha eğitici olacağını düşünüyorum.

Diğer bir eksik olarak gördüğüm nokta ise kongrelerde “destek tedaviler” konusunda yeterli oturumun veya kursun olmaması. Onkoloji pratiğimizin 2/3’ünün semptom palyasyonu olduğunu düşünürsek, bu oturumların artmasının pratiğimizi olumlu etkileyeceğini düşünüyorum.

Onkoloji açısından gelecekte bir hedefin var mı? Özellikle yapmak, hayata geçirmek istediğin hedeflerini öğrenebilir miyim?

Haziran-Temmuz 2018’de MD Anderson Cancer Center’da palyatif bakım ünitesinde geçirdiğim süre zarfında ülkemizde palyatif bakım konusunda ne kadar geride olduğumuzu farkettilim. Destek tedavi yaklaşımlarının pratiğimize entegrasyonu ile ilgili projelerim var. Ayrıca daha uzun süre yurtdışı tecrübesi planlarım arasında.

2018’de MD Anderson’da palyatif bakım ünitesinde geçirdiğin dönemden biraz bahsedermisin? Sana katkıları ne oldu? Palyatif bakım hizmeti açısından Türkiye ile orası arasındaki farklar nelerdi?

Palyatif bakım onkoloji pratiğimizin önemli bir bölümünü oluşturmakta. Birçok konuda olduğu gibi pratiğimizde semptom yönetimini de kitaptan okuyarak veya toplantılardaki oturumlardan edindiğimiz bilgilere dayanarak yapıyoruz. Ancak semptom yönetimi ve bunu yaparken ihtiyacımız olan iletişim becerileri maalesef okuyarak pratiğimize sokmamız zor konular. Ben bu konuda çok şanslıyım ki Ankara Üniversitesi’nde tedavi yanı sıra semptom yönetiminin de önemini bilen ve öğreten hocalarla çalıştım. Ayrı bir bilim dalı olarak bizden farklı ne yapıyorlar diye merak ettiğim için yurtdışı tecrübesine ihtiyaç duydum. Haziran- Temmuz 2018’de MD Anderson Cancer Center’da palyatif bakım bölümündeydim. Orada poliklinik, servis ve konsültasyon biriminde çalıştım. Sadece palyatif bakım biriminde 21 hoca, 7 fellow, 10 prastiyen hekim gibi çalışan “nurse practitioner”, 3 eczacı, 2 sosyal hizmet uzmanı, 2 fizyoterapist, 1 chaplin ve bir sürü research fellow ve hemşirenin olması beni çok şaşırttı.

Ekip çok organize çalışıyor ve çoğu hastayı günlük vizitlerle takip ediyor. Dış servislerde yönetimi zor olan hastaları ise 12 yataklı servislerine alıyorlar ve orada takip ediyorlar. Tabi hizmet üretmenin yanı sıra bilim üretme konusunda da çok organize çalışıyorlar.

Bizim primer kanser tedavisi yanında önemsemediğimiz veya çoğu zaman duymamazlıktan geldiğimiz semptomların nasıl yönetildiğini görmek pratiğime çok şey kattı. Özellikle iletişim becerileri konusunda önemli



katkıları oldu bana. Rutin pratiğimde bilgi verirken, özellikle son dönem hastaların yakınlarına, birçok şeyi yanlış yaptığımı farkettilim. Diğer bir katkısı ise bölümde hocalarla vakit geçirme fırsatı buldum. Dr. Bruera çalışmaların dizaynı ve yazım konusunda bana halen mentorluk yapıyor.

Türkiye ile olan farklar saymakla bitmez. Ancak özellikle dikkatimi çeken şey poliklinikte bekleme odalarının boş olmasıydı. Sebebini sorduğumda ise Dr. Bruera yaptıkları çalışmadan bahsetti. Kalabalık bir bekleme salonunda vakit geçiren hastaların kaygılarının arttığını ve birbirleri ile iletişim halinde oldukları için yanlış bilgiler edinerek kaygılarının daha da arttığını bulmuşlar yaptıkları çalışmada. Bu sebeple randevu saatinde gelen hasta doktor müsait değilse bile muayene odasına alınıyor, televizyon ve hasta yatağı olan odada vakit geçiriyor hasta.

Tıbbi Onkoloji mecburi hizmetini Osmaniye’de yapmıştın. Mecburi hizmette çalışırken en önemli problemlerin nelerdi?

Mecburi hizmette en büyük sorun bir onkoloğun çalışmasına imkan sağlayacak donanımın hastanede olmamasıydı. Kemoterapi ünitesinin kuruluşu ve ilaçların temini gibi sorunları aştıktan sonra multidisipliner tedavi sağlayacak ekibin olmaması çok zorlayıcıydı. Dış hizmet alımı ile yürütülen radyoloji hizmeti, malignite cerrahisi deneyimi olmayan cerrahlarımız, malzeme eksikliği nedeniyle sürekli sevk ettiğimiz patoloji blokları, radyasyon onkolojisi bölümünün olmaması ve kanser hastası tecrübesi olmayan yardımcı sağlık elemanları diğer önemli ve zorlayıcı sorunlardı.

Gezmeyi, yeni yerler görmeyi sevdiğini biliyorum. Yurt içinde ve yurt dışında özellikle keyif aldığın yerler nereler oldu?

Deniz olan her yerden keyif alıyorum. Kendi memleketim olması sebebiyle Antalya ve özellikle Çıralı’yı çok seviyorum. Ayrıca gastronomi açısından Osmaniye’de geçirdiğim süre zarfında bölgeye karşı ayrı bir sempati duymaya başladım. Yurtdışında Yunanistan ve adaları birkaç defa gördüğüm ve görmeye devam edeceğim yerler arasında.



Doç. Dr. Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

Münih'te ESMO 2018

Bir Sonbahar Tablosunda Kongre

Bilim ve teknoloji günümüzde hergün yeni bir gelişmeyi bizlere sunuyor... Sağlık alanında yeni gelişmeler kadar eski bilgilerin hatırlanması ve klinik pratikteki yerinin yeniden tartışılması, belki de kesin kural kabul edilen eski bilgilerin güncel verilerle aslında biraz daha geride kalmış olduğunun gösterilmesi açısından tıp kongreleri oldukça önemli bir yer tutmaya başladı. Özellikle kanser ile ilgili gelişmelerin işte bu belirttiğim nedenlerle günlük rutin çalışma alanında takibinin zorlaşması ve kanserin bir multidisipliner sorun olması nedeni ile “onkolojik bilimler” alanında kongre, kurs, sempozyum gibi bilimsel etkinliklerin sayısı da giderek artmış durumda. Bu toplantıların bizlere sunduğu kazanç sadece bilimi güncellemek midir?, diye bir soru sorabiliriz kendimize... Sağlık turizminin giderek önem kazandığı günümüzde hem uluslararası ilişkiler ve hem de kültürel paylaşımlar kongre turizminin de daha da önemli hale gelmesini sağlamıştır. Sosyal etkinliklerin, meslektaşlar

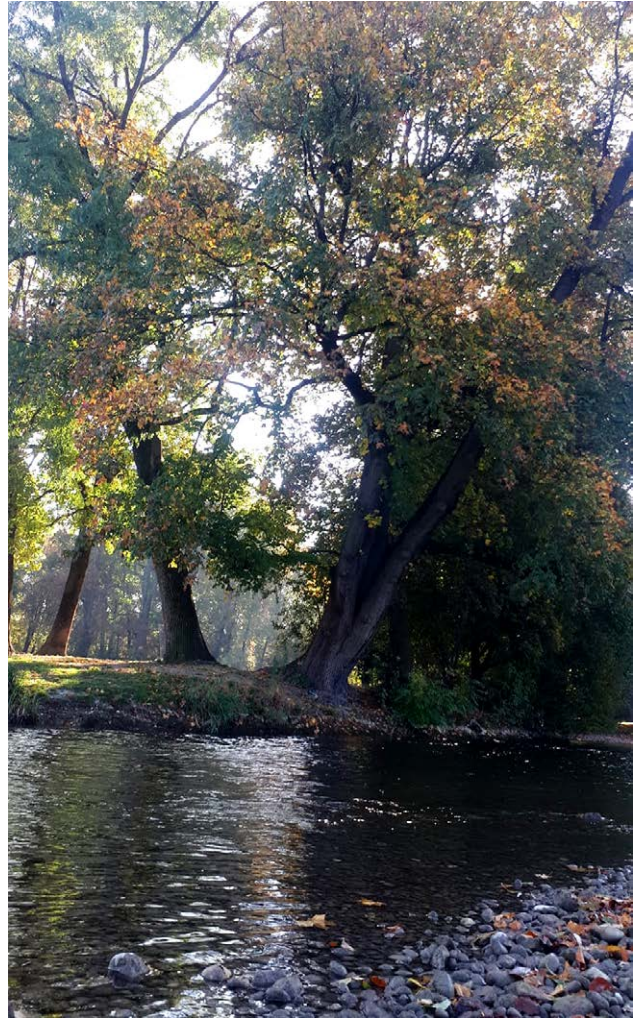


ile girilen sosyal iletişimin ve belki de günlük rutin iş yükünün arasında bir dinlenme olarak yalnız kalıp kendimizi, etrafımızı, insanları yeniden keşif olanağı da sağlamaktadır, bu etkinlikler... Nitekim tükenmişlik sendromunun insanlarla iletişim içerisinde yer alan mesleklerin önemli bir sorunu olduğunu ve en sık sağlık profesyonellerinin bu durumdan etkilendiğini de biliyoruz. Onkoloji alanında çalışan hekimler ve sağlık profesyonelleri, tükenmişlik sendromunu en çok yaşayan ve bu sendromun olumsuz tüm sonuçlarını daha çok hisseden meslek sahipleridir. İşte bilimsel etkinliklerdeki sosyal ve kültürel paylaşımların yanı sıra tek başına gezmek, müzik dinlemek, insanları gözlemlemek, tarihi ve sanatı hissetmek de bu sendromla başa çıkabilme yöntemlerinden birisidir. Bilimsel toplantıların bu yönü de yadsınmamalıdır...

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society of Medical Oncology, ESMO) tarafından her yıl Avrupa'nın farklı bir ülkesinin özellikle turistik bir şehrinde yapılan yıllık bilimsel kongresi 19-23.Ekim.2018 tarihlerinde Almanya'nın Münih şehrinde gerçekleştirildi. Multidisipliner onkoloji ve klinik onkoloji pratiği adına oldukça yoğun bir bilimsel programla bizleri karşılayan ESMO 2018'e 138 ülkeden 28 000 katılımcının iştirak ettiğini bilmek aslında bu etkinliğin nasıl bir bilim şenliği olduğunu da bizlere düşündürüyor. Eğitim, klinik araştırma, klinik pratik kılavız güncelleme, tartışmalı konular, sözlü bildiri ve poster bildiri tartışmalarının yer aldığı bilimsel programda klasik bilgiler güncellenmiş oldu, ayrıca hem merakla beklenen klinik araştırmaların sonuçları paylaşıldı hem de kanserin geleceğine dair yeni ufuklar ve umutlar ile bir yol haritası çizilmeye çalışıldı.

Yoğun bilimsel programdan arda kalan zamanda, Münih'i akşam üstü tanımak ve gözlemlemek fırsatı da her katılımcıya belirli oranlarda nasip oldu. Belki birkaç hafta önce sadece sanat ve tarihini gözlemleyeceğimiz bir hava durumuna denk gelebilme ihtimaline ve hatta belki de birkaç hafta sonra yağmur veya soğuk hava nedeni ile bu şans da kısıtlı yakalayabilme riskine karşın ESMO 2018'in gerçekleştiği tarihlerde Münih bizleri bir "Sonbahar Tablosu" ile karşıladı.

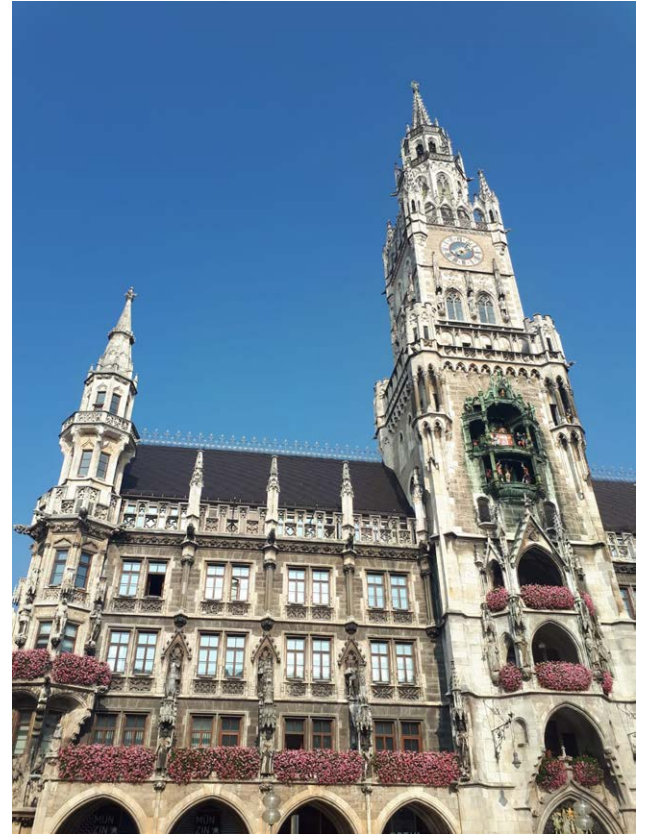
İnsanız... Duygularımız, mantığımız ve algımızla yaşıyor ve kararlar alıyoruz. O nedenle her bir olayda olduğu gibi mevsimleri de farklı farklı duygulanımlar ile yaşıyoruz. Kimisine yaz sıcaklığında mavi bir deniz kenarı melankoli katarken kimileri o mavilikte can bulur, eğlenir ve umut eder. Hep öyledir ya, kar taneleri yığıldıkça tepemizden hep o ulaşılmaz kapalı yollar, kasvetli akşamlar ve çaresizlik aklı gelir, ama bir kar topunun eldivenle buluştuğu anlardaki çocukça kahkahalar da az kişi tarafından yaşanmaz hani... İşte sonbahar da öyledir; kimisi için hazan, hüznün mevsimidir, kimisi için ise hayallerin ve sakinliğin sarı yapraklarla döşeli umut yoludur. İşte Münih o sarı sonbahar ile karşıladı bizi, hafif soğuk ve puslu sabahlarını öğlene doğru güneşle ısıttan ama ağaçların yapraklarından esinti ile dans ederek düşüşe geçerek mutluluğu havada asılı hale getiren "sarı sonbahar"... Hüznü mü yoksa çocukça bir coşku mu



hissedilen?, işte o sanırım tamamen kişiselleştirilmiş yaşam coşkusu ve beklentisi ile ilgili bir durum.

Almanya'nın en güzel şehirlerinden ilk sırada yer alanıdır Münih, hep bu şekilde tanımlanmış turizm ile ilgili yazılarda. Sanatı, tarihi ve kültürü hissedebilecek miyiz? Kuralları ile yaşayan bir Almanya'da Münih geceleri nasıl, tanımlayabilecek miyiz? Bu sorular kısa zaman dilimlerinde yanıtlanacak sorular değil aslında! Ama en azından ben bu şehri yeniden ama bir bilimsel toplantı ile değil, sadece turist olarak görmek ister miyim?, sorusuna yanıt verebilecek ölçüde tanımak ve gezmek imkanını buldu çoğumuz... Sonbahar manzarasında çocukluk yapmak haricinde yeniden Münih'e gider miyim?, sorusuna kişisel yanıtım: Bana hitap eden bir şehir değildi, diyebilirim, sanatı, kültürü ve eğlenceyi doyasıya yaşadığım Viyana ve Barselona ile karşılatırdığımda... Tabi ki tüm karmaşası, kalabalığı ve gürültüsüne rağmen asla bir İstanbul değil!

Almanya'nın oldukça güneyinde kalan bir şehir Münih ama Ekim ayında bize Aralık soğukları yaşatmadı değil. Zaten Münihliler hava durumu için yaz aylarında bile "gün içinde 4 mevsimi yaşayabilirsiniz", diyorlar. Ama güneşe rağmen üşüten havada "Sarı Sonbahar" yaşamak ayrı bir keyifti... Hem iklimsel değişiklikler hem plansız yapılanma ve hem de yaşadığımız şehirlerin coğrafik özellikleri uzun



zamandır yollarda, ağaç diplerinde ve banklarda o sarı renkli yaprakların oluşturduğu tablodan bihaber bırakmıştı bizleri, en azından beni...

Belki de en olumsuz yönü ulaşımın daha önce görmüş olduğum Avrupa ülkelerine göre (Barselona, Madris, Stockholm, Viyana, Amsterdam vs) biraz karmaşık yapılanmasıydı. Yeterli istasyon ve hatları ile şehrin büyük bölümüne ve hatta ana turistik yerlere ulaşım oldukça kolaydı ancak hatların birbirleriyle bağlantısı ve aynı bağlantı istasyonunda farklı bölgeye giden hatların da yer alması sanıyorum alışınca kadar oldukça zorladı, ki kısa süreliğine kalmış olmamızı da göz önüne aldığımızda... Turistik amaçlı geldiğinde aslında nispeten pahalı bir şehir olduğunu da vurgulamak lazım!

Aslında Bavyera Eyaletinin bir şehri Münih; Bavyera'nın Alplerle çevrili coğrafyasının Avusturya, İtalya ve Slovenya'ya oldukça yakın olduğunu da hatırlatmak gerekebilir. Nitekim Bavyera kasabaları ve **Neuschwanstein Kalesi** gitmeye zamanımızın olmadığı bir bölüm ve coğrafyası tarihi dokusuyla birleşmiş bir doğa sunuyor, şehir rehberinden görebildiğimiz kadarıyla. Sadece bir cümlede yer alsın bu kale biz fırsat bulup gezebildiğimiz yerlere değinelim...

İkinci Dünya Savaşı'nın etkisi belki ama Almanya'nın sanat dokusunu çok az görebildiğimiz bir şehir aslında Münih! Yine de belki de bombardımanlar ve savaşın etkisinden bir şekilde korunmuş tarihi eserleri görebilmek Münih'i tanımlamak için yeterli sanki... İşte bu havayı en iyi hissedebileceğiniz yer belki de en merkezi yeri olan "**Marienplatz**" ... Münih'in en meşhur turistik

yapısı olan ve Nisan-Ekim aylarında kuzeyindeki kulesine tırmanabileceğiniz "**Meryem Ana Kilisesi**"nin de olduğu bölge alışveriş merkezlerinin yanı sıra hem gezilecek tarihi/sanatsal yapılar hem de eğlence mekanları ile ünlü... Bu bölge aynı zamanda Münih'in "Pazar yeri" olarak da isimlendirilen ve yazları "**biertgarten** (bira bahçesi)"ne de dönüşen **Viktualienmarkt** şehrin yaz veya kış farketmeksizin kalabalık olan en ünlü noktasıdır. Yine bu bölgede şehrin panoramik görüntüsünü izlemek isteyenlerin 306 basamaklı kulesine çıkabilecekleri **'St. Peters Kilisesi** oldukça ilginç bir mimari yapıya sahiptir. Yakınlarındaki **Asam Kilisesi** Barok dönemine ait daha bir Ortaçağ mimarisi ile sizi etkileyebilir. Gidememiş olsak da yaz aylarında bahçesi her çeşit müzisyene ev sahipliği yapan **Residenz (Saray)** bir diğer önemli mekandır.

Münihte gezinirken kendimi en huzurlu, en mutlu ve özgür hissettiğim yer **Universitat**'tan başlayıp **Gartnerplatz**'a yapmış olduğum gezi idi. Hani düşünür bazen insan kendi kendine kalınca... İşte bu yürüyüşü yoğun bilimsel programın, mesleki rutin işlerin yarattığı tükenmişliğin ve geçici sorunların bir anda sis dağılır gibi netliğe ulaştığı. Kişisel duygulanım anları doğa ile bütünleşince duruluk kazanır; neyse hislerin onu yaşarsın doğanın tüm renklerinde... Çünkü doğa da canlıdır; bitkiler ve ağaçlar sizinle nefes alır, göremediğiniz toprak altı böcekleri dahi kendi aralarında iletişim çabasıdadır. Doğa yeniler insanı... İşte Münih gibi sanayinin ve turizmin canlı olduğu bir büyük şehirde, şehir merkezinden çok da ücrada kalmamış bir alanda karşılıyor sizi doğa tüm canlılığı ile... Bir sonbahar tablosu çiziyor etrafınızdaki herşey: hissedince yüreğinizi ısıtan güneş, sizinle nefes alıp veren ağaçların yeşili, belki de pozitif yandan



baktığınızda yeniden yeşeren umutlarınıza yer açmak için yoksaydığınız hayal kırıklıkları gibi hissettiğiniz sararıp dallarından uçuşan sararmış yapraklar, içinizdeki fırtınayı neşeyle karşılanan bir coşkuya çeviren güz mavisi nehir...

İşte tüm bu hisleri yaşatan bu yer yani **“Englischer Garten (İngiliz Bahçesi)”** Münih’i Münih yapan mekanlardan birisidir. İngiliz Bahçesi çok geniş bir alana yerleşmiş kocaman bir bahçe veya park olmanın dışında aslında bir orman olarak da nitelenebilir. Araştırdığımda proje olarak ilk defa 1786 yılında tasarlanmış ve o zamanların İngilteresinde popüler olan kırsal manzara bahçe stiline göre şekillendirildiği için de Almanca “Englische Garden” olarak isimlendirilmiş.

Öyle bir park düşünün ki 7000 kişinin aynı anda gezebileceği büyüklükte olsun! Daha uygun bir zaman diliminde ve uzun bir süreyi geçirecek şekilde imkana sahip olduğunuzda aslında bu parkın her bir



köşesinde hayatın farklı bir istek ve zevkle yaşandığını göreceksiniz. Çimlere uzanmak, yürüyüş yapmak, ata binmek, nehir boyunca koşarak benliğinizi bulmak, sörf yapmak (İşşartıcı değil mi) ya da güneşlenmek, asaleti yaşayacağınız Japon çay evinde dinginlik kazanmak, çin kulesinde varolmak, bira bahçelerine (Beer Garden) uğrayıp kendi hülyalarına dalmak... Sarı sonbahar manzarasının içerisinde işte tüm bunların



kısmen de olsa yaşandığını görmek sizi yeniden yaşama dönme hissiyatına kavuşturuyor. **Müncher Freiheit ve Giselastrasse** olarak bilinen bölge esasen **‘Leopoldstrasse’** caddesi ile irtibattadır ve bu cadde İngiliz Bahçesine paralel olarak uzanır.

Birçok müzenin olduğu Münhte BMW müzesinin yeri ayrıdır. Hayaller ve günümüz teknolojisinin birleştiği BMW müzesi ve araç galerisi **“Olympiapark (Olimpiyat Parkı)”** na oldukça yakın bir mesafede... 1972 yılındaki Kış Olimpiyatları için inşa edilmiş olan ve oldukça büyük bir alanı kapsayan Olimpiyat Parkı insana

durmaksızın yürüme ve kendince spor yapma isteği getiriyor. **“Olympiastadion (Olimpiyat Stadyumu)”** ve **“Olympiaturm (Olimpiyat Kulesi)”** bu geniş alan içerisinde oldukça ihtişamlı görünen yapılar. Doğa ile iç içe bir alanda stadyumda günümüzde konser, sosyal ve spor etkinliklerinin devam ettiğini öğrendim. Belki de içimin gittiği yerlerden birisi de kulede yer alan (göremediğim ama insanlardan dinleyince öğrendiğim) **Restaurant 181** idi; panoramik şehir ve Olimpiyat Parkı manzarası eşliğinde güzel ve romantik bir havada yenemeler için muazzam bir seçenek.

Kendisine ait kültür ve tarihi dokuda farklı milletlerden insanları gözlemleme şansını edindiğim Münhte bir “Sonbahar Tablosu” tadında geçen ESMO 2018 ardından Muğla’ya döndüğümde, Cennet vatanım Türkiye’nin doğası ve tarihini hiçbir yere değişmeyeceğimi anlamak da ayrı bir deneyimdi.

