

5 | ONKOLOJİ
BÜLTENİ

6 | FELLOW GÖZÜYLE
ASCO

10 | METASTATİK KOLON
KANSERİNİN
TEDAVİSİNDE NELER
DEĞİŞTİ

16 | DÜŞÜK VE ORTA
GRADE İLERİ
EVRE GEP-
NET'LERDE
TEDAVİ STRATEJİSİ

22 | OVER KANSERİ
TEDAVİSİNDE
HİPERTERMİK
İNTRAPERİTONEAL
KEMOTERAPİ (HİPEK)

26 | CDK 4/6
İNHİBİTÖRLERİNİN
TOKSİSİTESİ

30 | COVID VE
ONKOLOJİ

36 | PANDEMİ
GÜNLERİNDE
SANAT

38 | ONKOLOJİ HEKİMLERİ
İÇİN OLMAZSA
OLMAZ 10 TELEFON
UYGULAMASI

42 | 3 KARE
3 HİKAYE

ASCO 2020



İçindekiler

	5	ONKOLOJİ BÜLTENİ		6	FELLOW GÖZÜYLE ASCO		10	METASTATİK KOLON KANSERİNİN TEDAVİSİNDE NELER DEĞİŞTİ		16	DÜŞÜK VE ORTA GRADE İLERİ EVRE GEP-NET'LERDE TEDAVİ STRATEJİSİ
	22	OVER KANSERİ TEDAVİSİNDE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ (HIPEK)		26	CDK 4/6 İNHİBİTÖRLERİNİN TOKSİSİTESİ		30	COVID VE ONKOLOJİ		36	PANDEMİ GÜNLERİNDE SANAT
	38	ONKOLOJİ HEKİMLERİ İÇİN OLMAZSA OLMAZ 10 TELEFON UYGULAMASI		42	3 KARE 3 HİKAYE						

ONKOLOJİ BÜLTENİ

*Türk Tıbbi Onkoloji Derneği
yayındır.*

<http://www.kanser.org>

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü
Özlem Sözmez

Editör
Erdoğan 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

Tasarım
Arzu Çelik

Onkoloji Bülteni



Doç. Dr. Erdinç Nayır

VM Medicalpark Mersin Hastanesi
dronkoloji@gmail.com

Değerli meslektaşlarım,
Bir süre pandemiden dolayı derneğimizin e-bültenini çıkartamamıştık. Normalleşme sürecinde artık normal yaşantımıza ve işlerimize dönmeye başladık ve yeni sayımız ile karşınızdayız. Öncelikle e-bültenin çıkartılmasında yazıları destek veren tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Bu sayımızın içeriği hakkında sizlere ön bilgi vermek isterim. Bu yıl pandemiden dolayı ASCO sanal olarak yapıldı ve yakından takip ettik. Çok değerli meslektaşlarımız, hocalarımız çalışmaları yorumladılar. Bu güzel yorumların ve değerlendirmelerin yanında fellow arkadaşlarımızın düşüncelerini çok merak ettim ve Dr.Elvin Almuradova fellow gözüyle ASCO'yu bizlere değerlendirdi. Günlük pratiğimizde sıkça karşılaştığımız metastatik kolon kanserini Dr.Senem Karabulut, dünden bugüne kadar getirip güzel bir şekilde sizler için derledi. Bir diğer güzel derleme Dr.Ersin Özasan tarafınca yazıldı. Dr.Ersin Özasan, GEP-NET'lerdeki tedavi stratejisinden bahsetti. E-bültenimizde yer verdiğimiz bir diğer yazı da kafamızda soru işaretlerinin olduğu over kanserinde HİPEC uygulamasıdır. Bu tedavi yaklaşımını Dr.Çiğdem Usul Afşar hazırladı. Ülkemizde CDK4/6 inhibitörleri geri ödeme aldıktan sonra daha fazla hastada bu ajanları kullanmaya başladık. Bu dönemde

bizler için en önemli nokta ilaçların toksisitesidir. Bu ajanları kullanırken karşımıza çıkabilecek toksisiteleri Dr.Dilek Erdem sizler için hazırladı.

Mart ayından beri gündemimizde coronavirüs salgını ön planda yer almaktadır. Herkesi etkilediği gibi bu süreçte kanser hastalarımızın takibi ve tedavisi de etkilendi. Bu konuda Dr.Murat Ayhan, COVID ve Onkoloji başlıklı yazısı ile mevcut durumu özetledi.

Daha önceki e-bültenlerimizden de hatırladığınız gibi sadece bilimsel değil sosyal içerikleri de sizlere sunmaktayız. Bu amaçla Dr.Özlem Özdemir, pandemi sürecinde etkilenen sanattan bahsetti. Dr.Yakup İriağaç, günlük pratiğimizi kolaylaştıracak cep telefonu uygulamalarını, e-bültenimizin vazgeçilmez içeriklerinden olan 3 kare 3 hikaye'yi ise Dr.Tank Salman sizler için hazırladı.

Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'mizin E-bülteni sizlerin destekleri ve katkılarıyla varlığını sürdürecektir. Katılarınızı her zaman beklerim.

Sevgi ve saygılarımla.

FELLOW GÖZÜYLE ASCO

Uzm.Dr.Elvin Almuradova

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Kanser tedavisinde kemoterapinin kullanıma girdiği 1960'larda Onkoloji tıp dünyasının en karanlık odalarındandı. Bu alanın öncülleri olan Arnoldus Goudsmit ve Fred J. Ansfield kemoterapi ajanlarıyla ilgili daha fazlaya bilgi ve paylaşıma sahip olmak için yeni bir organizasyon oluşturma fikrini orada fellow "kemoterapist" olan Herman A. Freckman ve Robert Talley ile paylaştı. 1964'de Chicago Edgewater Beach Hotel'de diğer fellowlar F. Bisel William Wilson ve Jane C. Wright bir araya gelerek ilk toplantıyı yaptılar. Son 50 yılda kanser tedavisi alanında ciddi başarıların elde edilmesinde bu toplantı ve üyelerinin büyük rolü olmuştur. İlk 7 üye ile başlayan bu organizasyonun günümüzde 45000'e yakın üyesi bulunmaktadır. Faaliyet gösterdiği bu süre içinde ilk kez bu yıl, kongre online olarak gerçekleştirildi. Bilim ve öğrenme aşkının önünde tüm dünyayı korkusuyla sarmış olan COVID-19 salgını dahil hiçbir şeyin duramayacağını da göstermiş oldu.

Onkoloji alanında tanı ve tedavi konusunda bir çok yeniliklerin tartışıldığı bu kongre ASCO ödülleriyle de akılda kaldı. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarının tedavisinde 2004 yılında EGFR mutasyonunda kullanılan EGFR inhibitörlerini keşfeden Dr.Pasi A. Jänne (MD, PhD) akciğer kanseri tedavisinde kariyeri boyunca yaptığı katkılardan dolayı, hemşire Betty Ferrell'in palyatif bakım alanında yaptığı araştırmaları ve emekleri nedeniyle ödül aldı. Genç kadın araştırmacıların kariyerlerini geliştirmelerine ve sahada kalmalarına destek veren Dr. Lillian L. Siu'nun Kanserle Savaşan Uluslararası Kadın Mentörlüğü, Dr. Herschman'a onkolojide çok önemli çalışmalar gerçekleştirmiş kadın lider olması nedeniyle ödül takdim edildi. Geriatrik onkoloji alanındaki çalışmalardan dolayı

Dr. Hyman B. Muss ve Dr.Andrew E. Chapman, Dinutuximab olarak bilinen anti-GD2 antikorunu geliştiren Alice Yu (MD,PhD) da ASCO ödülleri'nin sahibi oldular. Ödül alan değerli bilim insanları içinde kadınların daha çok olması, bir kadın onkoloji fellow olarak beni inanılmaz derecede motive etti.

250'den fazla sözlü ve 2500'den fazla poster sunumun tartışıldığı bu yılki kongrede heyecan verici bir çok çalışma sunuldu. ASCO kongresiyle eş zamanlı başlayan, derneğimiz tarafından organize edilen toplantılarda ve birçok platformda mentörlerimizin bu çalışmaları yorumlaması ufukumuzu açtı.

İmmünoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla ilgili çalışmalarda bu tedavi seçeneklerinin adjuvan, neoadjuvan ve 1 hat gibi daha ön basamaklara çekilmesi dikkat çeken önemli noktalardandı.

CASPIAN çalışmasının güncellenmiş analizinde KHAK tanıli hastalarda standart ilk sıra tedavi olan EP rejimine Durvalumab eklenmesinin ek 11 aylık izleminde de sağkalım yararının devam ettiği, 24 aylık izleminde genel sağ kalımda avantajı sağladığı görüldü (%22.2'ye %14.4). Tedaviye anti-CTLA-4 Tremelimumab eklenmesinin ise ek yararı gösterilemedi. Yine aynı şekilde KEYNOTE-604 çalışmasında da tedavi naif ileri evre KHAK hastalarında standart EP tedavisine Pembrolizumab'ın eklenmesi hem progresyonsuz sağ kalımda (HR 0.75 [95% CI 0.61-0.91], P = 0.0023; medyan 4.5 aya 4.3 ay), hem de genel sağ kalımda (GSK) (HR 0.80 [95% CI 0.64-0.98], P = 0.0164; medyan 10.8 aya 9.7 ay) anlamlı fark yarattığı görüldü. KHAK'de ilk sıra kemoterapiye Nivolumab'ın eklendiği bir başka faz II ECOG-ACRİN EA5161 çalışmasının sonuçlarının da sağ

kalım açısından pozitif çıkması, KHAK de ilk sıra tedaviye immünoterapi eklenmesinin yararını destekledi.

KHAK tedavisinde ilk sırada immünoterapiyi değerlendiren çalışmalardan CheckMate 227'de NİVO+İPİ kombinasyon rejiminin kemoterapiye kıyasla 3 yıllık izleminde PD-L1 düzeyinden bağımsız sağ kalım avantajı sağlamaya devam ettiği görüldü (33 yıllık genel sağ kalım PD-L1 >%1 grupta %33'e %22; negatif grupta %34'e %15). CheckMate 9LA çalışması da aynı immünoterapi kombinasyonuna 2 kür platin bazlı kemoterapinin eklenmesiyle 4 kür standart platin bazlı kemoterapiyi karşılaştırdı. Kemoterapi kolundaki hastalar progresyona kadar kemoterapi, immünoterapi kolunda olanlar 2 yıl immünoterapi aldığı bu çalışmada medyan genel sağ kalım 15.6 aya 12.7 ay, hazard oranı 0.66 ile belirgin anlamlı bulundu. 1 yıllık sağ kalım oranlarında da %63'e %47 immünoterapi kolunda anlamlı üstündü.

ADAURA çalışmasında osimertinin evre IB-IIA'da, ADJUVANT-CTONG 1104'de gefitinibin evre IIB-IIIA, EGFR mutant KHAK'de kemoterapiye göre sağ kalım avantajı oluşturduğunu gördük. Zamanında doğru hamlenin yapılmasının ne kadar önemli olduğu bu çalışmalarla bir kez daha görülmüş oldu.

Kolon kanserinde mikrosatellit instabilite / onarım mekanizma bozukluğu olan tümörlerde seçilmiş kemoterapiye karşı ilk hatta Pembrolizumab'ın 35 siklusa kadar kullanılması ilk 6 aydaki %29.4'lük progresyona rağmen medyan progresyonsuz sağ kalımda (PSK) 2 kata kadar artış sağladı. "PSK'da bu artış GSK'ya yansır mı?" "Başlangıçta immünoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile başlayıp immünoterapiyle idame edilmesi daha

iyi sonuçlara ulaştırır mı?" sorularıyla baş başa bıraksa da, sonuçlar etkileyiciydi. Rektum kanseri neoadjuvan tedavisinde sunulan PRODIGE 23 ve RAPIDO çalışma sonuçları da kılavuzlara yansıcak türdendi. PRODIGE-23'de uygulanan total neoadjuvan tedavi rejimi olarak 3 ay mFOLFIRINOX ardından kısa süreli kemoradyoterapi, T3-T4 rektum kanserinde hastalıksız sağ kalım ve patolojik tam yanıt avantajı yaratmasının yanı sıra, hastaların %91.6'sının bu rejimi tamamlayabilmesi tolerabilite açısından da fikir sağlamış oldu. Renal hücreli kanserde immunoterapi yaklaşımıyla ilgili de önemli verileri gözlemledik. Bu sene ASCO'da güncellenmiş sonuçları açıklanan Keynote 426 çalışmasında, 1.basamakta Pembrolizumab ve Axitinib kombinasyon tedavisinin GSK, PSK ve yanıt oranları açısından üstün olduğunu gösterdi.

İmmünoterapinin ön cephede uygulandığı tedaviler arasında duyduğumda beni en çok mutlu edenlerden biri de, karşımıza geldiğinde ister ilaç direncinden, isterse de erken nüksünden en çok çekindiğimiz kanserlerden olan mesane kanseriyle ilgili çalışmalardı. Bu bağlamda özellikle Javelin 100 çalışması standart 1.sıra kemoterapi sonrası Avelumab idamesinin progresyonsuz sağ kalıma katkısını göstermekle, yakın zamanda standart tedaviye dönüşmesi için güzel bir başlangıç yaptı.

Avelumab'ın monoterapiye rezistan ve %47'sinde akciğer metastazı olan gestasyonel trofoblastik hastalık tanılı hastalarda denendiği TROPHIMMUN çalışmasında ortalama 9 siklusla relaps olmadan, HCG normalizasyonunu sağlaması, oldukça toksik olan standart EMA-CO, EMA-EP rejimlerine göre iyi bir alternatif oldu.

İmmünoterapinin ilk basamaklarda etkinliği, uçsuz-bucaksız denizde pusulasız kalmış gibi hissettiren üçlü negatif meme kanserinde de biliniyor. Keynote -355 çalışmasında kemoterapi ile Pembrolizumab kombinasyonu PSK'da belirgin artış sağlamakla birlikte, özellikle CPS>10 olan grupta 4.1 ay kadar fark yaratması da umutları yeşertti. Üçlü negatif meme kanserinde relaps riskini azaltmak amacıyla metronomik kapesitabin (650mg/m² x 2) uygulamasının 5 yıllık hastalıksız sağ kalımda %10 fark yarattığını gösteren SYS-UCC-001 çalışması CREATEX gibi, pratiğimizde etkileyecek güçteydi. Hormon pozitif meme kanserinde düşük riskli grupta tedavi kararı vermek için sadece klinik/patolojik özelliklerin yetersiz olduğu ve genetik testlerin daha doğru yönlendirebi-

leceği, MINDACT çalışma sonuçlarıyla ortaya kondu. Bu testlerin rutin uygulanmasının mümkün olmaması ise "düşük risk grubunda olan hastalara gerektiğinden fazla tedavi yapıyor muyuz?" sorusunu da daha sık sormamıza neden oldu. Baş-boyun kanseri alanında dikkatimi çeken çalışmalardan biri TPEx'di. 1.hat tedavide TPEx almış hastalarda, EXTREME rejimi ile tedavi olanlara göre 2.hatda immunoterapi uygulanması, daha az toksik ve sağ kalım açısından daha etkin görünüyordu. Bu taksanların immünomödülatör etkilerinin bir kanıtı olmakla birlikte, immünoterapi etkinliğini değiştiren faktörler sırasına daha önce alınan tedaviler sonrası oluşan tümör mikroçevresi gibi faktörün de eklendiğini gösterdi.

Melanomda immünoterapinin rolü tartışılmaz, yeri ise oturmuştur diyebiliriz. PRADO çalışmasında OpACIN-neo'nun devamı gibi tasarlanmış ve OpACIN-neo'da A koluna göre (3mg/kg ipilimumab + 1mg /kg nivolumab), B kolunun (ipilimumab 1mg/kg +nivolumab 3mg/kg) seçilmesiyle yarı yarıya azaldığı (%40'a karşı %20) yan etki profiliyle benzer yanıt (%80'e karşı % 77) sağlanabileceği görüldü.

Tedavisinde olabilecek yenilikleri merakla belediğim tümör grubu olan sarkomlar konusunda bu sene ASCO hayal kırıklığına uğrattı. İster Ewing sarkomda temeli 1990'lı yıllarda konulan IE/VDC ve VIDE kemoterapilerinin karşılaştırıldığı EE2012 çalışmasının subgrup analizleri, isterse de Gemcitabin + Docetaxel'in, Adriamisin + İfosfamid'e non-inferioritesinin gösterilemediği JCOG 1306 çalışması sarkom konusunda halen batağa saplanmış olduğumuzu düşündürdü.

Akciğer kanseri tedavisinde CITYSCAPE çalışmasıyla sunulan anti-TIGIT antikoru Tirogolumab, refrakter baş-boyun kanserlerinde HRAS mutant tümörlerin tedavisinde farnesiltransferazı inhibisyonu, RAS'ın membrana bağlanmasını bozarak, antitümör etki gösteren Tipifarnib, rekürren uterin sarkomlarda hücre siklusunun G2/M fazı denetim nokta regülatörü WEE1 inhibe ederek etkinlik sağlayan Adavosertib ile ilgili sunulan çalışmalar da geleceğe çığır açtı. Ancak bu çalışmaları gördükçe Onkoloji'nin İmmunoloji, Moleküler Biyoloji, Genetik, Farmakoloji gibi bilimleri de içeren zor bir dal olduğunu da daha çok idrak etmiş oldum. Bütün bu zorlukların üstesinden gelebilmek için translaşyonel tıpa iyi hakim olan onkologlar olarak yetişmemiz gerektiği kanaatine de varmış oldum.



METASTATİK KOLON KANSERİNİN TEDAVİSİNDE NELER DEĞİŞTİ

Doç. Dr. Senem Karabulut

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,
Çapa, İstanbul

Kolorektal kanser dünyada en sık gözlenen 4. kanser türüdür. Hastalığın insidansı ve mortalitesi yıllar içinde azalmaktadır. Bu iyileşmenin nedeni tarama ve etkin tedavi yöntemleriyle açıklanmaktadır. Ancak hastalığın nedeni henüz geniş verilerle desteklenmeyen 50 yaş altı ve 20-34 yaş grubunda arttığı gözlemlenmektedir. Bu grup hastalarda hastalığın farklı genetik ve klinikopatolojik yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir ve buda beraberinde bu hasta grubuna özel tedavilerin gerekliliğini doğurmuştur¹. Son yıllarda metastatik kolon kanseri (mKRK) tedavisinde yeni tedavi protokolleri oluşturmaktayız ve bu değerlendirme yazısında medikal alandaki yenilikler ele alınacaktır.

Kolon tümörünün lokalizasyonu ve hedef tedavi seçimi

Günümüz pratiğimizde kolon tümörlerini yerleşim yerlerine göre sağ kolon ve sol kolon tümörleri olarak ayırmaktayız. Sağ kolon tümörü çekum-transvers kolonun 2/3 kısmı, sol kolon tümörleri 1/3 transvers kolon-rektum bölgesi olarak kabul edilmektedir. Bu ayrımın temel nedeni aynı organda farklı histolojik, klinik, çevresel ve moleküler yapıya sahip iki bölüm olmalarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu iki ayrı bölgesel yapının 5-FU varyasyonları, FOLFOX/XELOX, IFL ve FOLFOXIRI gibi farklı kemoterapi protokolleri ile yapılan çalışmalarda kemoterapi ajanlarından bağımsız olarak sağ kolon tümörlerin sol kolon tümörlerine göre prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir².

RAS wild tip mKRK kanserde ilk seri tedavide anti-EGFR'li tedavi veya anti-VEGF'li tedavi mi verilmeli sorusunun cevabını araştıran PEAK, FIRE-3 ve CALBG/SWOG 80405 çalışmalarının retrospektif verilerinde hastaların tümör yerleşiminin önemli olduğu, sol kolon tümörlerinde istatistiksel anlamlı olarak anti-EGFR etkinliği bulunurken, sağ kolon

tümör yerleşiminin istatistiki anlamlılığa ulaşmama-akla beraber anti-VEGF etkinliğinin olduğu tespit edildi. CRYSTAL ve PRIME çalışmalarının retrospektif olarak değerlendirildiğinde bu sonucu destekledi ve tüm çalışmaların analiz edildiği iki meta-analizde bu farkı gözler önüne serdi^{3,4}. CALBG/SWOG 80405 çalışması sonuçlarında MSI, BRAF mutasyonun sık görüldüğü ve sağ kolon tümörlü hasta grubunda sık görülen konsensüs moleküler sınıflandırma (CMS)1 alt grubunun 15 ay gibi en kötü sağ kalımla seyrederken, MSS, WNT/MYC sinyal yolağı aktif, sol kolon tümörlü hastalarda sık görülen CMS2 alt grubunun sağ kalımın 40 ay gibi en iyi sağ kalımlara sahip olduğu belirlendi.

Moleküler alt tiplere göre kemoterapi ve biyolojik ajan kombinasyonu değerlendirmesinde hastaların tümünün irinotekan aldığı FIRE-3 çalışması ve %75'nin oksaliplatin aldığı CALBG/SWOG 80405 çalışmasındaki verilerde anti-EGFR veya anti-VEGF biyolojik ajanı eklemenin sonuçları değerlendirildiğinde; CMS2 moleküler alt grubunda kemoterapi farklılığı biyolojik ajanların sağ kalım katkısı üzerine etki oluşturmazken, CMS1 alt grubunda oksaliplatin kullanımının anti-VEGF etkinliğinde anlamlı bir fark yarattığı ve oksaliplatin



kullanımının sağ kalımı artırdığı tespit edildi⁵. Ayrıca bu çalışmanın analizi sonrası MSI-H grup hastaların anti-VEGF tedaviden anti-EGFR tedaviye göre daha fazla fayda gördüğü anlaşıldı⁶.

Günümüz pratiğinde artık mKRK'nın yerleşiminin, prognostik ve prediktif etkisinin olduğu bilinmektedir. mKRK'nın sola yerleşimi durumunda birinci seri tedavide biyolojik ajan seçiminde ESMO kılavuzu, ikili kemoterapi ajanlarıyla anti-EGFR'yi önerirken; NCCN kılavuzu, kemoterapiye anti-EGFR veya anti-VEGF eklenmesiyle ilgili bir ayırım yapmamaktadır. Metastatik sağ kolon tümörlerinin birinci seri tedavisinde ESMO üçlü kemoterapi rejimine anti-VEGF tedavi eklemeyi veya ikili kemoterapi rejimlerine anti-EGFR tedavisi eklemeyi önerirken; NCCN tedavide anti-EGFR'nin etkinliği olmadığını bildirmektedir. mKRK'nın refrakter hastalık tedavisinde kemoterapiye anti-EGFR eklemekle ilgili gerek setuksimab gerekse panitumumabın çalışmalarında sağ kolon tümörlerinde anlamlı bir sağ kalım yararı sağlanmamıştır⁷. İkinci seri tedavide kemoterapiye anti-EGFR eklemekle anti-VEGF eklemenin katkısını araştıran PRODIGE-18 çalışmasında tedavi açısından gruplar arasında etkinlik farkı göstermemiştir⁸.

Anti-VEGF eklenen ikili veya üçlü kemoterapi rejimlerinin etkinliğine farkının araştırıldığı TRIBE çalışmasında, üçlü kemoterapi ile başlayıp tekrar progresyon durumunda intensif tedavi devamı ve anti-VEGF veya ikili kemoterapi rejimleri ve anti-VEGF tedavi rejimlerini karşılaştıran TRIBE2 çalışmasında ve üçlü kemoterapiye anti-EGFR eklenmesini etkinliğini araştıran VOLFI (Faz II) çalışmasında toksisitelerin oldukça yüksek olduğu görüldü ve üçlü kemoterapi için hasta seçiminin önemli olduğu bildirildi⁹⁻¹¹. TRIBE çalışmasının alt grup analizlerinde fit, rezeksiyona zorlanabilecek hastalarda, BRAF mutant ve sağ kolon tümörlerinde üçlü kemoterapiye anti-VEGF tedavisinin eklenebileceği belirtildi⁹. TRIBE2 çalışması, fit, sağ kolon veya RAS/BRAF mutant hasta grubunda ufakta olsa bir katkı sağladığını gösterdi¹⁰. VOLFI çalışması faz II bir çalışma olmasına karşın üçlü kemoterapiye anti-EGFR ilavesini araştıran bir

çalışma olması açısından önemliydi ve bu çalışmayla özellikle sol kolon ve rezeksiyona zorlanacak hastalarla bu tedavinin en etkin olduğu bildirildi¹¹. İkili kemoterapi veya üçlü kemoterapi rejimi ile beraberlerinde anti-EGFR kullanmanın etkinlik farkı oluşturup oluşturmadığını TRIPLETE çalışması sonuçlanınca öğreneceğiz¹².

İdame tedavisi, anti-VEGF tedavisinin etkinlik için 5-FU tedavisi ile beraber kullanılması gerektiğinden ve anti-EGFR'lerin cilt toksisitesi oluşturması nedeniyle toleransı güç bir tedavidir. İdame tedavi kararı verilirken daha çok devam eden-iyi tedavi cevabı olan, R0 rezeke olabilmış, tedavi iyi tolere eden veya hastalığa bağlı semptomu, yaşamı tehdit eden hastalığı olan hastalara tercih etmek daha akılcıca bir yaklaşım olabilir. Setuksimab tek başına idame için çalışması olan bir anti-EGFR iken diğer bir anti-EGFR ajan olan panitumumab VALENTINO çalışmasıyla 5-FU ve panitumumab kullanımına karşı inferior bulundu¹³.

RAS dışı hedefler ve tedavi stratejileri

Günlük pratiğimizde mKRK kanser hastalarında moleküler belirteçler olarak KRAS, NRAS, BRAF V600E mutasyon varlığı, HER2/neu overekspresyon/amplifikasyonu ve dMMR/MSI bakmak standardımız oldu.

BRAF mutasyon varlığının prognostik etkinliğinin olduğu bilinmekteydi ancak ikinci seri tedavi yaklaşımında prediktif etkinliği olduğu faz III bir çalışma olan BEACON çalışmasının uzun dönem sonuçlarıyla görüldü. Çalışmada BRAF inhibitörü (Enkorafenib), MEK inhibitörü (Binimetinib) ve anti-EGFR (setuksimab) tedavi (üçlü) ya da BRAF inh. ve anti-EGFR tedavi (ikili) veya standart tedavi kolu karşılaştırıldı ASCO 2020'de veriler sonrası bu prognozu kötü hasta grubu için ikinci seri tedavi için ikili tedavi yaklaşımı standart tedavi oldu¹⁴. HER2/neu overekspresyonu/amplifikasyonu, tüm mKRK kanserlerde %2, RAS/BRAF wild hasta grubunda %5 oranındadır ve prognostik değeri belirsizdir. Prediktif olarak anti-EGFR tedavisinin etkinliği üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Küçük hasta gruplarıyla yapılmasına ve faz II olmalarına karşın bu grup hastalar için tedavi açısından yol gösterici olan iki çalışma sonucu mevcuttur.

HERACLES çalışması ile KRAS kodon ^{12/13} wild hastalara trastuzumab ve lapatinibin kullanılması değerlendirilmiş; özellikle HER2/neu kopya sayısı >9,45 olan hastalarda oldukça etkin olduğu bildirilmiştir¹⁵. Diğer bir çalışma MyPathway

çalışmasıdır. Çalışmada çoklu tedavi almış, KRAS wild veya mutant (%25) hastalarda trastuzumab ve pertuzumabın kullanılması (dual HER-2/neu blokajı) değerlendirilmiştir ve objektif cevap oranı %32 bulunmuştur. Bu sonuç çoklu tedavi almış bu hasta grubu için yüz güldürücüdür¹⁶. Sonuçlar değerlendirildiğinde; tedavi etkinliği RAS mutant/MSI alt grublarına benzer, BRAF mutant grubu göre iyidir ve toksisitenin yönetilebilir olduğu sonucu çıkarılmaktadır. Bilinen diğer bir bilgi, primer tümör ve metastazı arasında HER-2/neu diskordansının yok kabul edilecek kadar düşük olduğudur. Kemoterapiye hedef tedavi eklemenin önemi günlük pratikte bu nadir görülen grupta araştırılması gereken bir diğer husustur^{15,16}. ASCO 2020'de faz II çalışma sonucunda anti-HER2 monoklonal antikor ve sitotoksik topoisomerase I inhibitörü konjugatı olan Trastuzumab derukstekan (T-DXd)'in etkinlik ve güvenlik verilerine ulaşıldı. 2 ve daha fazla tedavi almış (aralarında anti-HER2/neu tedavide almış hasta oranı %44), RAS/BRAF wild ve refrakter HER2/neu pozitif mKRK hasta grubunda T-DXd'nin aynı serideki regorafenib ve TAS-102'ye göre daha etkin ve kost efektif olduğu gösterildi¹⁷.

NTRK ve Non-TRK gen füzyon pozitifliğinin %1'den az görülmesine ve prognoz verileri net olmamasına rağmen hedef tedavi alternatifi sunması açısından prediktif değeri vardır. NTRK ve Non-TRK gen füzyon pozitifliği daha sık MSI-H/RAS/BRAF wild, sağ kolon yerleşimli, yaşlı hastalarda tespit edilmiştir^{18,19}. %1 altı hasta popülasyonunda görülen ve prognostik değeri bilinmeyen bir diğer biobelirteç de DNA polimerase epsilon ve MSI dışı hipermutasyonlu bölgelerin tespit edilmesi durumunda immün checkpoint inhibitörü tedavisi verilebilmesi açısından değerlidir²⁰. NCCN 2020 Next-Generation-Sequencing (NGS)'i standart olarak önermemektedir. Özellikle mevcut tedaviler altında progrese, genç, nadir patolojilerde, atipik prezentasyonda, çoklu tedaviler sonrasında tedavi alabilecek veya klinik çalışmaya girebilecek hastalarda (örneğin NTRK pozitifliği düşünülen gibi) hastalarda istenmesini önerilmektedir.

Üçüncü basamak ve sonrası yaklaşımlar

Bu basamakta mKRK'li hastalarda tedavi ajanları olarak Regorafenib, TAS-102, Cetuximab ve panitumumab kullanılmaktadır²¹⁻²⁴. Regorafenib veya TAS-102 tedavi önceliği ile ilgili sıralama herhangi bir netliğe kavuşmuş değildir. Ancak her iki ajanın ayrı ayrı RAS wild/mutant hastalarda yapılmış olan faz III çalışmalarında TAS-102 teda-

visi alan hastaların ilaca ara verme ve ilacı kesme oranları Regorafenib tedavisi alanlara göre oldukça düşüktür^{21,22}. TAS 102 ve Regorafenib tümör büyüme hızı üzerinden değerlendirildiği bir çalışmada yavaş büyüyen tümörde TAS 102 daha etkinken hızlı büyüyen tümörde böyle bir tedavi farkı gösterilemedi. Çalışmada ilk kez kliniğin prediktivite açısından kullanılabileceği ayırıcı olduğu bildirilmiş oldu²⁵. Diğer bir çalışmada refrakter mKRK hastalarında TAS-102'ye bevasizumab eklemenin daha etkin ve güvenli olduğu ortaya kondu. Bu çalışmayla kombinasyon tedavileri refrakter mKRK hastaları için kullanılabilir seçenekler olabileceklerini gösterdiler²⁶.

Rechallenge bugün için önerilen bir tedavi modalitesidir. Ancak yeni bir kavram olarak NeoRAS kavramı ile dikkati çeken nokta, hastaların üçüncü seri tedavide tekrar anti-EGFR tedavisinden fayda görenlerinin likid biyopside RAS-wild olanlar olduğudur²⁷. Çalışmalarla gün geçtikçe destek bulan NeoRAS yaklaşımı, her tedavi değişimi öncesi likid biyopsi ile RAS durumunu değerlendirilerek sonraki tedavideki biyolojik ajanın devamı ya da değiştirilmesi yönünde karar verilmesidir²⁸. RAS mutant hasta grubunun tedavi başlangıcından 8 hafta sonra RAS wild olabileceği ve hastaya tedavi serisi kazandırmak adına likid biyopsi ile RAS bakılması yaklaşımı bu konuda yapılmış faz II kanıt düzeyli çalışmalarla değerlendirilmiştir ve önerilmektedir²⁹. NeoRAS kavramı yeni oluşan bir klinik antidedir ve devam eden faz III çalışmaları mevcut olumlu sonuçları desteklerse, en önemlisi maliyet sorunu çözülebilirse günlük pratikte kullanıma girecektir

İmmünoterapi

Kanser hücrelerinde mismatch repair protein (MLH-1, MSH2, MSH6 ve PMS2) yetersizliği, çok sayıda somatik mutasyonlara ve tümör ilişkili neoantijenlere neden olarak immün cevabı tetikleyerek immünoterapinin etkin olmasına zemin hazırlamaktadır. mKRK'da MSI-H yüksekliği %3.5-6.5 oranında görülmektedir. Çoklu seri tedavi almış dMMR/MSI-H olan mKRK hastalarında Keynote-164 ile tek başına pembrolizumab kullanımı ve multi-kohort CheckMate-142 çalışması ise nivolumaba düşük doz ipilimumab eklenmesi hem birinci seri tedavi ajanı olarak hem de sonrasında kullanımını değerlendiren ikinci faz II çalışmadır. Bu iki çalışma sonuçlarıyla NCCN v. 4.2020'de mKRK dMMR/MSI-H hastalarda ikinci seri ve sonrası pembrolizumab, nivolumab ± ipilimumab kullanımı standart hale gelmiştir. İlk hat tedavide ise aynı grup hastalarda intensif

tedavi alamayanlar için pembrolizumab veya nivolumab kanıt düzeyi daha düşük olmak üzere nivolumab ve ipilimumab önerilmektedir. ASCO 2020'de 3. yıl Keynote-164 ve 2. yıl birinci seri kullanımına ilişkin CheckMate-142 verileri paylaşıldı ve uzun dönem sonuçlarında da etkinliğin devam ettiği ve güvenli olduğu bildirildi 30,31. Keynote 177, MSI-H olan mKRK birinci seri tedavide pembrolizumaba karşı standart tedavinin değerlendirildiği faz III çalışma olarak ASCO 2020 sunuldu. Çalışmada pembrolizumabın RAS durumundan bağımsız olarak PFS'de 2 kate varan yükseklik, sürdürülebilir cevap oranı yüksekliği sağladığı gözlemlendi ve kılavuzlarda birinci sıra tedavide yerini aldı³². İlk seri tedavide bu hasta grubunda kemoterapiye immünoterapi eklemenin sonuçları beklenmektedir.

Diğer immünoterapi prediktif markırları ise tümör mutasyon yükü ve ARID1A mutasyon varlığıdır. Tümör mutasyon yükü >9 mutasyon/megabase üstünde olan MSS olan refrakter mKRK hastalarda pembrolizumabın etkinliği gösterildi³³. ARID1A mutasyonu (%7), MSS mKRK hastalarında frameshift mutasyon artışı ile neoantijenite sağlamakta, IFN-γ ekspresyon artışına, inflamatuvar hc artışına, checkpoint artışına neden olmaktadır. İmmünoterapi için prediktiftir³⁴.

Günümüz pratiğinde mKRK tedavi kararında tümör yerleşimi önemlidir ve prognoz/prediktivite açısından biobelirteçler belirlenmiştir ve her geçen gün sayısı daha da artmaktadır. İmmünoterapi tedavisi için dMMR/MSI bakılması günlük pratikte rutin önerilmektedir ve az da olsa hasta grubunda tedavide yerini almıştır. İmmünoterapiler ile ilk hat ve sonraki tedavilerde tümörü durdurmada süreklilik sağlayan bir yanıtın sağlandığı gözlemlenmektedir. Ayrıca ileriki yıllarda yeni immünoterapi prediktif belirteçleri ile tedavi edilebilen hasta sayısının artırılması, tedavi süresinin belirlenmesi ve progresyon sonrası aynı tedavinin devamı gibi sorulara yanıt bulunması beklenmektedir. NeoRAS kavramı, kanıt düzeyi yüksek bilgiler arttıkça yakın gelecekte daha fazla gündemde olacaktır. Günümüzdeki birçok tümör tedavisinde olduğu gibi mKRK tedavisinde de moleküler değerlendirmeler prognoz ve prediktif açıdan son derece önemli hale gelmiştir.

Kaynakça

1. Benjamin A Weinberg, John L Marshall, Mohamed E Salem. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31(5): 381-9.
2. Cremolini et al. Primary Tumor Sidedness and Benefit From FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Initial Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Retrospective Analysis of the TRIBE Trial by GONO*. *Ann Oncol* 2018; 29:1528-34.
3. Arnold et al. Prognostic and Predictive Value of Primary Tumour Side in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Treated With Chemotherapy and EGFR Directed Antibodies in Six Randomized Trials. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1713-29.
4. Julian Walter Holch et al. The Relevance of Primary Tumour Location in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Clinical Trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98.
5. Lenz HJ et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1876-85.
6. Federico Innocenti et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1217-27.
7. Nele Boeckx et al. Effect of Primary Tumor Location on Second- Or Later-line Treatment Outcomes in Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer and All Treatment Lines in Patients With RAS Mutations in Four Randomized Panitumumab Studies. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):170-78.
8. Jaafar Bennouna et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):83-90.
9. Chiara Cremolini et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Updated Overall Survival and Molecular Subgroup Analyses of the Open-Label, Phase 3 TRIBE Study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15.
10. Avallone A et al. TRIBE2 results and toxicity. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):e299. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30273-4.
11. L Fornaro et al. FOLFOXIRI in Combination With Panitumumab as First-Line Treatment in Quadruple Wild-Type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Phase II Trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013;24(8):2062-7.
12. Beatrice Borelli et al. TRIPLETE: A Randomised Phase III Study of Modified FOLFOXIRI Plus Panitumumab Versus mFOLFOX6 Plus Panitumumab as Initial Therapy for Patients With Unresectable RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. Clinical trial information: NCT03231722.
13. Filippo Pietrantonio et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(9):1268-75. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1467.
14. Scott Kopetz et al. Encorafenib+cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E Mrcr; update survival results ASCO 2020/Abstract 4001.
15. Andrea Sartore et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(6):738-46.
16. Funda Meric-Bernstam et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab for HER2-amplified Metastatic Colorectal Cancer (MyPathway): An Updated Report From a Multicentre, Open-Label, Phase 2a, Multiple Basket Study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):518-30.
17. Autumn J McRee et al. A phase II multicenter open label study of T-DXd in pts with HER2 expressing mCRC: DESTINY-CRC001 ASCO 2020/Abstract 4000.
18. Okamura et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:10.1200/PO.18.00183. doi: 10.1200/PO.18.00183.
19. Noah Federman et al. Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12:10, 931-939, DOI: 10.1080/17512433.2019.1661775.
20. Mike F Müller et al. Molecular Pathological Classification of Colorectal Cancer. *Virchows Arch* 2016;469(2):125-34.
21. Grothey et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013;381:2-303-12.
22. Mayer et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
23. Karapetis et al. K-ras Mutations and Benefit From Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65.
24. Amado et al. Wild-type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2008;26(10):1626-34.
25. Toshiki M et al. Impact of Tumour Growth Rate During Preceding Treatment on Tumour Response to Regorafenib or Trifluridine/tipiracil in Refractory Metastatic Colorectal Cancer *Esmo open* 2019;4(6):e000584. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000584.
26. Per Pfeiffer et al. TAS-102 With or Without Bevacizumab in Patients With Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: An Investigator-Initiated, Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):412-20. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30827-7.
27. Parseghian C et al. ASCO 2018 (Abstract: 3511).
28. Klein-Scory S et al. Significance of Liquid Biopsy for Monitoring and Therapy Decision of Colorectal Cancer *Transl Oncol* 2018;11(2):213-20.
29. Satake H et al. A Phase II Trial of 1st-line modified-FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer Harboring RAS Mutation: JACCRO CC-11 Oncotarget 2018 Apr 10;9(27):18811-20.
30. Luis et al. Pembrolizumab monotherapy for patients with advanced MSI-H colorectal cancer: Longer-term follow up phase II. Keynote-164 study ASCO 2020/Abstract 4032.
31. Heinz-Josef Lenz et al. Nivolumab (NIVO) + low dose ipilimumab (IPI) as after first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two years clinical update. ASCO 2020/Abstract 4040.
32. Thierry Andre et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-177 Study.
33. TAPUR Faz II study. ASCO GI 2020.
34. Jiang T et al. Pan-cancer analysis of ARI-D1A Alterations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes. *J Cancer*. 2020 Jan 1;11(4):776-780. doi: 10.7150/jca.41296. eCollection 2020.

DÜŞÜK VE ORTA GRADE İLERİ EVRE GEP-NET'LERDE TEDAVİ STRATEJİSİ

Doç.Dr.Ersin Özaslan

Acıbadem Hastanesi, Kayseri

İleri evre gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde (GEP-NET), tedavi stratejilerinin optimum seçimi ve sıralanması ile ilgili standart bir kılavuz bulunmamaktadır (1). Bunun nedeni, NET'ler çok nadir görülen tümörler olduğu için bu konuda klinik çalışma sayısı azdır dolayısıyla kanıt düzeyi yüksek düzeyde önerilen ilk basamak ve sonraki tedavi sıralaması da yoktur. Bu nedenle sık gördüğümüz diğer kanserlerden farklı olarak NET tedavisinde, klinik faz çalışmalarının yanında yüksek hasta sayılı retrospektif çalışmaların ve bu çalışmalar ışığında oluşan klinik tecrübenin de önemi büyüktür. Düşük-orta grade (Ki-67 proliferasyon indeks $\leq$ %20) ileri evre GEP-NET'lerde günümüze kadar önerilen tedavi modaliteleri; somatostatın analogları, kemoterapiler, IFN, bevacizumab, everolimus, sunitinib, peptid reseptör radionüklid tedaviler (PRRT) ile lokal tedavi yöntemleri ve cerrahidir (1).

Düşük-orta grade ileri evre GEP-NET'ler yavaş büyüyen tümörler olduğu için tedavi yaklaşımı tüm kitlelerin cerrahi ve/veya medikal tedavi yöntemleri ile yok edilmesi olmalıdır. Düşük-orta grade ileri evre GEPNET'lerde tümörün %70'i rezeke edilebiliyorsa sitoredüktif cerrahi düşünülebilir. Sitoredüktif cerrahi optimal düzeyde uygulanırsa tümör yükünde %90 azalma sağlar (2). Medikal tedavinin öncesinde uygulanacak palyatif cerrahi, biyoaktif hormonların salınımını azaltarak medikal tedavinin daha başarılı olmasını sağlar ve anoreksiyal hastalarda hayat kalitesini artırır (3,4). Ayrıca sadece primeri çıkarılan metastatik GEP-NET'lerde sağkalım yararı olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir (1,5-8). Bu nedenle primer kitle ve metastazların tamamı veya tama yakını çıkarılamayacak hastaların en azından



primer kitlesinin cerrahi ile çıkarılması tedavideki ilk basamağı oluşturmaktadır. GEP-NET'lerin büyük kısmında izole karaciğer metastazı vardır. Bu durumda da primer tümör rezeksiyonu ile birlikte metastazektomi önerilmektedir. Ancak metastazektomi, tek lobda 5 metastatik lezyona kadar ve < 5 cm olan metastazlarda daha uygun yaklaşımdır (1,5,9). Metastazektomi yapılamayan vakalarda intraoperatif veya postoperatif süreçte yine < 5 cm metastazlarda 10 metastatik lezyona kadar radyofrekans ablasyon (RFA) yapılabilir (10-12). Diğer lokal tedavi yöntemleri olan transarteriyel embolizasyon (TAE) and transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) or transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) komplikasyonları daha fazla olduğu için ilk başta yapılması uygun tedaviler değildir. Medikal tedavi/ler sonrası metastazektomi ve RFA'ya uygun olmayan, multipl karaciğer metastazı olan, yeterli karaciğer fonksiyonu ve rezervi olan vakalarda tecrübeli merkezlerde olmak kaydıyla düşünülebilir. Bazı çalışmalarda TAE, TAKE ve TARE'nin tümör yükünü %50'den fazla düşürdüğü gösterilmiştir (13-15).

GEP-NET hastalarında amaç tüm kitlelerin yok edilmesi ise cerrahi yapılamayan veya cerrahi ile tam rezeksiyon yapılamayan durumlarda ilk medikal tedavi tercihi, objektif yanıt oranı (ORR) en yüksek olan tedavi olmalıdır. Metastatik GEP-NET'lerde EMA ve FDA onayı alınan tedavi seçeneklerini değerlendirdiğimizde, PROMID çalışmasında octreotid LAR alan 42 hastanın sadece 1'inde parsiyel yanıt alınmıştır (ORR: %2.4), hastaların % 67'sinde ise stabil yanıt alınmıştır (16), CLARINET çalışmasında lanreotid alan 101 hastanın 94'ünde stabil yanıt alınmışken ORR % 0'dır (17). Sadece pankreatik NET (panNET) hast-

alarının çalışmaya alındığı RADIANT-2 çalışmasında everolimus + octreotid LAR ile ORR % 4.4 ve RADIANT-3 çalışmasında tek ajan everolimus ile ORR % 5 (18,19)'dir. Akciğer ve gastrointestinal NET hastalarının çalışmaya alındığı RADIANT-4 çalışmasında ise 203 hastaya verilen tek ajan everolimus ile parsiyel yanıt sadece 4 hastada olmuştur yani ORR % 2'dir (20). panNET'lerde sunitinib ile yapılan faz III çalışmada sunitinib ile ORR % 9.3 (86 hastanın 8'inde parsiyel yanıt) (21), cabozantinib ile yapılan 61 hastanın alındığı faz II çalışmada ise hem karsinoid tümörler hem pNET'lerde ORR % 15 (22), yine faz II çalışmalarda panNET tedavisinde etkinliği gösterilen sorafenib ve pazopanib ile ORR sırasıyla %10 ve %7.1 bulunmuştur (23, 24). pNET'lerde temsirolimus'a bevacizumab'ın eklendiği faz 2 çalışmada ise ORR was 41% (23/56 hasta) (25). Ayrıca extra-pancreatik NET'lerin çalışmaya alındığı bir çalışmada axitinib ile ORR % 3 (30 hastadan sadece 1'inde parsiyel yanıt) bulunmuştur (26). Ayrıca ESMO 2018'de abstract olarak sunulan bir faz II çalışmada lenvatinib ile panNET hastalarında ORR % 40.4, GI-NET'lerde ORR % 18.5, ESMO 2019'da abstract olarak sunulan faz III çalışmada ise surufatinib ile ekstra-pankreatik NET'lerde ORR % 10 bulunmuştur (27,28).

Düşük-orta grade ileri evre GEPNET'lerde kemoterapi ile yanıt oranlarını değerlendirdiğimizde, kapesitabin temozolamid kombinasyonu (CAPTEM) alan Ki-67 $\leq$ 20% olan GEPNET hastalarında ORR % 16.6 (24 hastanın 4'ünde parsiyel yanıt) bulundu, bunlar içinde grade 1 NET hastalarının %13'ünde, grade 2 NET hastalarının %19'unda parsiyel yanıt alınmıştır (29). Ancak 2011 yılında Strosberg ve ark. tarafından yapılan CAPTEM'in ilk çalışması olan sadece panNET'lerin dahil edildiği çalışmada ORR % 70 (30 hastanın 21'inde parsiyel yanıt) gibi çok yüksek bulunmuştur (30). 143 hastanın retrospektif olarak incelendiği başka bir CAPTEM çalışmasında grade 1 pNET'lerde ORR % 65, grade 2 panNET'lerde ORR % 52 bulundu (31). Grade 1-2 panNET'lerde yapılan bir diğer çalışmada ise CAPTEM ile ORR % 50'nin üzerinde bulunmuştur (32). 2018 ASCO'da sunulan ECOG-ACRIN Cancer Research Group tarafından yapılan bu konuda bugüne kadarki en büyük çalışma (n=145) olan diğer bir çalışmada ise CAPTEM alan 72 grade 1-2 panNET hastasında cevap oranı %33.3 idi (33). Bu çalışmada cevap oranının düşük olmasının sebebi grade 2 hastaların daha düşük oranda (%32) olması olabilir. Çünkü kemoterapi ile grade 2 NET

hastalarında daha yüksek cevap oranı olacağı bilinmektedir (1). GEP-NET tedavisinde kullanılan diğer kemoterapiler olan streptozocin bazlı kemoterapiler panNET'lerde etkili iken FOLFOX/XELOX + bevacizumab ve kapesitabin + bevacizumab rejimlerinin hem panNET hem gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde (GI-NET) etkinliği gösterilmiştir (1,34,35). Ancak bu rejimler de GI-NET'lerde panNET'lerdeki kadar yüksek yanıt oranına sahip değildir. Bu çalışmalar gösteriyorki, kemoterapinin grade 2 GEP-NET'lerde özellikle de panNET'lerde öncelikle düşünülmesi daha doğru bir yaklaşımdır.

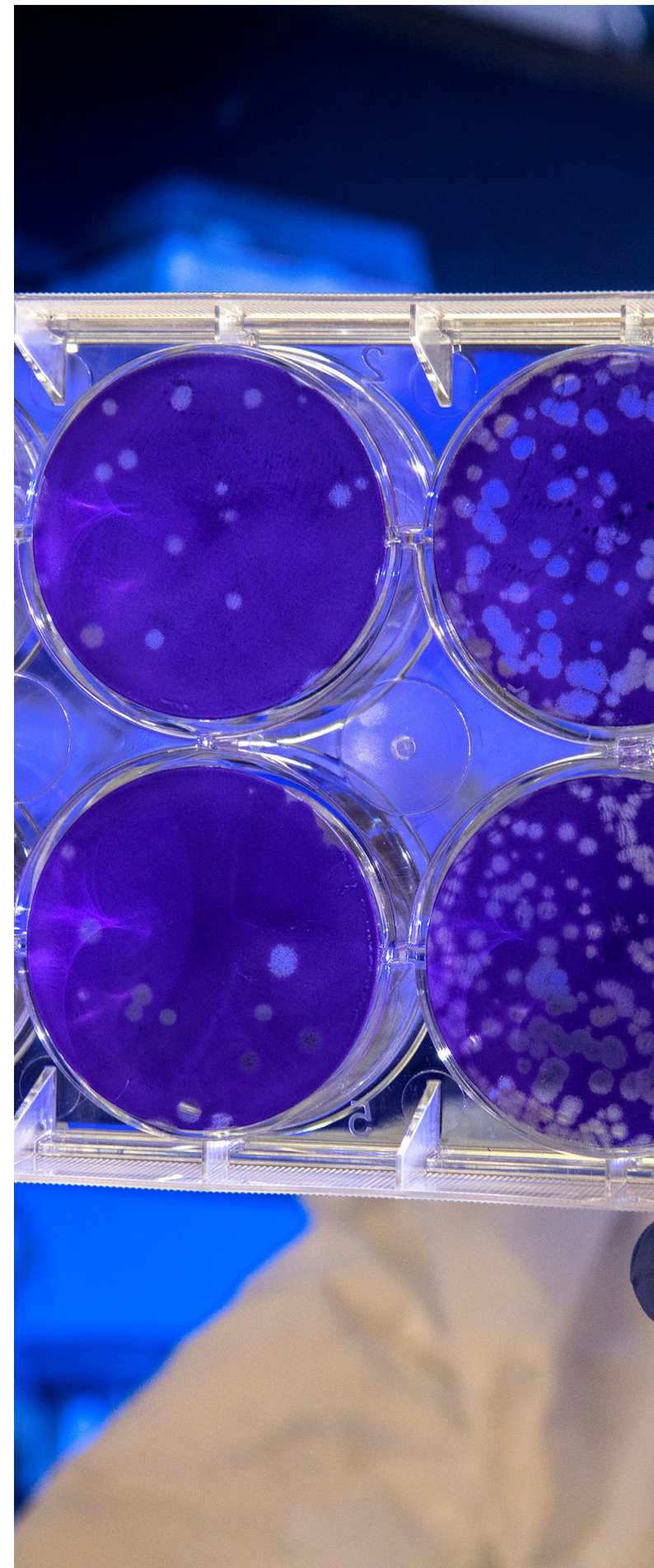
NETTER çalışmasında PRRT + octreotid LAR 30 mg ile ORR % 19 (101 hastanın 1'inde tam yanıt, 18'inde parsiyel yanıt) ve % 77'sinde stabil yanıt elde edilmiştir (36). Ayrıca PRRT'ye kapesitabinin eklendiği çalışmalarda ORR'nin % 34'e kadar çıktığı görülmüştür (37). Hatta sadece panNET hastalarının olduğu başka bir çalışmada PRRT'ye kapesitabin ve temozolamid eklenmesi ile ORR % 80 bulunmuştur, tam yanıt oranı ise %13 gibi NET için çok yüksek bir orandadır (38). Ayrıca PRRT'nin çok düşük oranda nefrotoksisite ve kemik iliği toksisitesi dışında ciddi bir yan etkisi olmaması tedavi seçiminde diğer önemli bir faktördür.

Oktreotid sintigrafisi veya galyum-68 PET-CT görüntülemelerinde tutulum olan düşük-orta grade GEPNET tedavisinde her ne kadar somatostatın analogu ile başlamak ilk tedavi seçeneği olarak rehberlerde genel kabul görmüş olsa da tedavideki amaç mevcut kitleleri yok etmek olduğu için en yüksek objektif yanıt oranına sahip tedavilerin öncelikle seçilmesi hastaların tam kür elde edilmesi ihtimalini arttıracaktır. Düşük-orta grade metastatik GI-NET'lerde PRRT + octreotid LAR ile başlamak, metastatik panNET'lerde ise tolere edilebilir ise öncelikle PRRT + kapesitabin + temozolamid ile veya daha tolerabl PRRT + kapesitabin ile başlamak daha doğru bir yaklaşımdır. Çünkü uygulayacağımız bu tedavi yöntemleri ile küçülen metastazların ve başlangıçta opere edilemeyen primer kitlenin, cerrahi veya lokal ablatif yöntemlerle (RFA, TAKE, TARE) azaltma veya tamamen yok etme ihtimali vardır.

PRRT + octreotid / kapesitabin / kapesitabin+temozolamid sonrası yanıt alınan ve sonrasında cerrahi veya lokal ablatif yöntemlerin uygulanabileceği veya uygulanamadığı geride kitlesi kalan hastalarda NETTER çalışmasındaki gibi octreotid LAR ile idame yapmak şu anki klinik veriler ışığın-

da en doğru yaklaşım olsa da aynı mekanizma ile çalışan diğer somatostatın analogu (SSA) olan lanreotid ile de idame yapılabilir. Ancak PRRT + octreotid / kapesitabin / kapesitabin+temozolamid tedavilerine yanıt alınamayan veya idame somatostatın analogu sonrasında hızlı progresyon gelişen hastalarda rebiyopsi yapılması gerekir. Çünkü NET'ler heterojen tümörlerdir ve Ki-67 düzeyi değişebilir ve daha agresif bir tümöre dönüşebilir. Rebiyopsi sonucunda yine Ki-67 düzeyi $\leq$ 20% ise yanıt oranı kalan seçenekler içinde en yüksek olan kemoterapi seçilmesi uygundur. NET tedavisinde kullanılan kemoterapiler içinde CAPTEM rejimi ön plana çıkmaktadır. CAPTEM rejimi öncelikle panNET'lerde daha etkili olsa da GI-NET'lerde de kullanılabilir. Streptozocin bazlı kemoterapiler panNET'lerde, FOLFOX/XELOX + Bevacizumab ise GI-NET'lerde CAPTEM sonrası tercih edilebilir. Geriye kalan hedefe yönelik iki tedavi seçeneği everolimus ve sunitinib yanıt oranları düşük, yan etkileri fazla olduğundan ve PSK süreleri diğer tedavilerden uzun olmadığından son basamaklara bırakılması daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Everolimus ve sunitinib hem ORR hem PSK diğerleri birbirine yakın olduğu için ikisi arasında seçim zordur. RADIANT-2 çalışmasında, everolimusun daha önce octreotid LAR alan panNET hastalarında octreotid LAR ile birlikte kullanılmasında medyan PSK 12 ay bulunmuşken, everolimusun panNET hastalarında kullanıldığı RADIANT-3 çalışması ile everolimusun GI-NET hastalarında kullanıldığı RADIANT-4 çalışmasında PFS 11 ay bulunmuştur (15-18). RADIANT çalışmaları göre değerlendirme yaparsak everolimusun tek ajan olarak kullanılması daha uygun bir yaklaşım olduğu kanaatine varabiliriz. Sunitinib çalışmasında ise sadece panNET hastalarının alınmış olması sunitinibin kullanım alanını sınırlamıştır. Ayrıca bu çalışmada sunitinibin Ki-67 < %5 hastalarda daha etkili olduğu önemli bir noktadır (21). Yukarıda bahsedilen tüm tedavilere yanıt alınmayan hastalarda faz 2 çalışmalarda panNET'te etkinliği gösterilen cabozantinib, sorafenib, pazopanib ve temsirolimus+bevacizumab seçenekleri ile extra-pankreatik NET'lerde etkinliği gösterilen axitinib seçeneği de düşünülebilir (22-26). GEP-NET tedavisinde şu ana kadarki immunoterapi (pembrolizumab, spartalizumab) çalışmaları başarısız çıkmıştır.

Sonuç olarak, ileri evre grade 1-2 GEPNET tedavisine yaklaşım mümkün olduğunca primer ve metastatik tüm kitlelerin yok edilmesi yönünde olmalıdır. Primer ve metastazları tamamen çıkarıla-



mayan GEP-NET hastalarının en azından sadece primerin çıkarılmasından sonra en iyi yanıt oranına sahip tedavinin öncelikle verilmesi, iyi cevap alındığında ise yeniden cerrahinin ve lokal ablatif yöntemlerin zorlanması ile tümör yükünün mümkün olduğunca azaltılması bu hastaların tedavisindeki en önemli yaklaşımı olmalıdır.

Kaynaklar:

1. Yalcin S, Bayram F, Erdamar S, Ozlem Kucuk, Nevin Oruc, Ahmet Coker. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and follow-up. Arch Med Sci. 2017 Mar 1;13(2):271-282.
2. Cidon EU. New therapeutic approaches to metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A glimpse into the future. World J Gastrointestinal Oncology 2017; 9(1):4-20.
3. Spychalski M, Koptas W, Zelga P. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Gastroenterology Rev 2017;12(1):17-21.
4. Liu DJ, Fu XL, Liu W et al. Clinicopathological, treatment, and prognosis study of 43 gastric neuroendocrine carcinomas. World Journal of Gastroenterology 2017; 23(3):516.
5. Özasan E, Karaca H, Koca S et al. Comparison of survival with somatostatin analog and chemotherapy and prognostic factors for treatment in 165 advanced neuroendocrine tumor patients with Ki-67 20% or less. Anticancer Drugs. 2017 Feb;28(2):222-229.
6. Özasan E, Bayram F, Karaca H et al. Best prognostic factor of neuroendocrine tumors: Grade or Stage? A multidisciplinary single-center study. Turk J Gastroenterol. 2016 Nov;27(6):509-14.
7. Ahmed A, Turner G, King B et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. Endocr Relat Cancer 2009; 16:885-894.
8. Hill JS, McPhee JT, McDade TP et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. Cancer 2009;115:741-51.
9. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, et al. Application of the pancreatic adenocarcinoma staging system to pancreatic neuroendocrine tumors. J Am Coll Surg 2007; 205: 558-63.
10. Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B, Akerström G, Elvin A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors.

World J Surg 2002; 26: 1052-6. 38.

11. Henn AR, Levine EA, McNulty W, Zagoria RJ. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases for symptomatic relief of neuroendocrine syndromes. AJR Am J Roentgenol 2003; 181: 1005-10. 39.
12. Elvin A, Skogseid B, Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. Abdom Imaging 2005; 30: 427-34.
13. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: Interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. Eur J Radiol. 2009; 72:517-528.
14. Yalcin S. Advances in the systemic treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. Cancer Treat Rev 2011; 37: 127-32.
15. Cao CQ, Yan TD, Bester L, Liauw W, Morris DL. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. Br J Surg 2010; 97: 537-43.
16. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4656-63.
17. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. CLARINET Investigators. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):224-33.
18. Anthony LB, Pavel ME, Hainsworth JD et al. Impact of Previous Somatostatin Analogue Use on the Activity of Everolimus in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: Analysis from the Phase III RADIANT-2 Trial. Neuroendocrinology. 2015;102(1-2):18-25.
19. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):514-23.
20. Yao JC, Fazio N, Singh S et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):968-977.
21. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):501-13.

22. Jennifer A. Chan, Jason Edward Faris, Janet E. Murphy et al. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). Journal of Clinical Oncology 2017;35;4:228 Clinical trial information: NCT01466036.
23. Hobday TJ, Rubin J, Holen K et al. A phase II trial of sorafenib in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a Phase II Consortium (P2C) study. (ASCO Annual Meeting Proceedings Part I). Journal of Clinical Oncology 25S4504.
24. Grande E, Capdevila J, Castellano D et al. Pazopanib in pretreated advanced neuroendocrine tumors: a phase II, open-label trial of the Spanish Task Force Group for Neuroendocrine Tumors (GETNE). Ann Oncol. 2015 Sep;26(9):1987-93.
25. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D et al. Multi-center Phase II Trial of Temsirolimus and Bevacizumab in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. J Clin Oncol. 2015 May 10;33(14):1551-6.
26. Strosberg JR, Cives M, Hwang J et al. A phase II study of axitinib in advanced neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2016 May;23(5):411-8.
27. Efficacy of lenvatinib in patients with advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) WHO grade 1/2 neuroendocrine tumors: results of the international phase II TALENT trial (GETNE 1509). ESMO Abstract 2018.
28. Efficacy and safety of surufatinib in patients with well differentiated advanced extrapancreatic neuroendocrine tumors (NETs). ESMO Abstract 2019 (4979).
29. Ramirez RA, Beyer DT, Chauhan A, Boudreaux JP, Wang YZ, Woltering EA. Oncologist. The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors. 2016 Jun;21(6):671-5.
30. Strosberg JR, Fine RL, Choi J et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):268-75.
31. Cives M, Ghayouri M, Morse B et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Endocr Relat Cancer. 2016 Sep;23(9):759-67.
32. Crespo G, Jiménez-Fonseca P, Custodio A et al. Capecitabine and temozolomide in grade 1/2 neuroendocrine tumors: a Spanish multicenter experience. Barriuso J. Future Oncol. 2017 Mar;13(7):615-624.

33. Pamela L. Kunz, Paul J. Catalano et al. Benson III on behalf of the E2211 Study Team. A randomized phase II study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211)
34. Mitry E, Walter T, Baudin E et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. Eur J Cancer. 2014 Dec;50(18):3107-15.
35. Kunz PL, Balise RR, Fehrenbacher L et al. Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Neuroendocrine Tumors: An Analysis of 2 Phase II Trials. Pancreas. 2016 Nov;45(10):1394-1400.
36. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al. NET-TER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135.
37. Ballal S, Yadav MP, Damle NA, Sahoo RK, Bal C. Concomitant 177Lu-DOTATATE and Capecitabine Therapy in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: A Long-term-Outcome, Toxicity, Survival, and Quality-of-Life Study. Clin Nucl Med. 2017 Nov;42(11):e457-e466.
38. Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic Neuroendocrine Tumor Control: Durable Objective Response to Combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide Radiopeptide Chemotherapy. Neuroendocrinology. 2016;103(5):432-9.



OVER KANSERİ TEDAVİSİNDE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ (HİPEK)

Doç.Dr.Çiğdem Usul Afşar

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD

Batı Dünya'sında jinekolojik kanserler arasında en ölümcül olanı over kanseridir¹. Hastaların çoğunda tanı anında ileri evre hastalık mevcut olup, en etkili tedavi maksimum debulking (sitoreduktif) cerrahi ve sonrasında uygulanan taksan/platinli kemoterapidir. Primer cerrahinin uygun olmadığı hastalarda (neoadjuvan) primer üç kür kemoterapi (KT) verilip sonrasında interval debulking cerrahi uygulanır². Ancak ileri evre hastalarda sonuçlar üzücüdür.

Rejyonel (intraperitoneal) KT teorik olarak azalmış sistemik toksik etkilerle karakterize olup, rezidüel mikroskobik hastalığı intravenöz kemoterapiden daha etkili şekilde elimine ederek sonuçları iyileştirir³. HİPEK over kanseri tedavisinde şu durumlarda uygulanmaktadır:

- İleri evre (evre III-IV) epitelyal over, fallop tüpü ve peritoneal kanserin 1. basamak kemoterapisi esnasında
- Relaps epitelyal over, fallop tüpü veya peritoneal kanser tedavisinde: **platin-sensitif hastalık**
- Relaps epitelyal over, fallop tüpü veya peritoneal kanser tedavisinde: **platin-dirençli hastalık**
- Yeni tanı almış ileri evre over kanserinin neoadjuvant kemoterapisi sonrasında
- Malignite ilişkili asit tedavisinde

İleri evre (evre III-IV) epitelyal over, fallop tüpü ve peritoneal kanserin 1. basamak kemoterapisi esnasında

Optimal olarak sitoreduktif cerrahi uygulanmış hastalarda (1 cm'den daha az veya hiç rezidüel hastalığı kalmayanlarda) ve öncesinde neoadjuvan tedavi almamış hastalarda yapılmış olan multipl randomize çalışma ve metaanalizde intravenöz (IV)/intraperitoneal (IP) tedavi sadece IV tedaviye kıyasla PFS, OS açısından üstünlük göstermektedir⁴⁻⁶. Bu çalışmalar GOG 104, 114, 172 ve 252 çalışmaları olup farklı rejimler ve doz-dense tedavi=IV/IP tedavi uygulanmıştır⁷⁻⁹. Optimal sitoreduktif cerrahi yapılmış ise, GOG 252 sonuçları da dikkate alınırsa IV/IP tedavinin standart tedavi olduğu kabul edilmemektedir. Bu tedavi, sadece IV tedaviye kıyasla daha toksiktir ve hastaların daha büyük bir kısmı tedaviyi tamamlayamamaktadır. Klinik çalışma dışında, cerrahi esnasında 1. basamak tedavide HİPEK önerilmemektedir. Sonuç olarak erken dönemde kullanımı ile ilgili çalışmalar ümit vaat ediyor ancak morbiditesi yüksek, HİPEK'in teorik faydasını ispatlayan randomize klinik çalışma yok ve daha uzun süre hastanede kalış nedeniyle postop toparlanma zamanının uzaması standart tedavide gecikme, doz yoğunluğunda azalma ve hatta sıralı sistemik tedaviyi alamama ve böylece kötü prognozla sonuçlanabilmektedir^{10,11}.

Relaps epitelyal over, fallop tüpü veya peritoneal kanser tedavisinde: platin-sensitif hastalık

HİPEK tedavisi psödomiksoma peritonei ve ap-



pendiks müsinöz karsinomu gibi kanserlerde kullanılmaktadır. Rekürren over kanserinde de hastalık abdominal hastalık olarak ortaya çıktığı için, cerrahi sitoreduksiyon sonrası HİPEK kullanımı ile ilgili artan bir ilgi mevcuttur. Ancak platin-sensitif rekürren over kanserinde HİPEK halen araştırılması gereken bir tedavi modalitesi olarak görülmektedir. 2012'de yapılan bir prospektif çalışmada, 246 hastanın 184'ü platin-sensitif hasta olup %92'sine sitoreduktif cerrahi uygulanmıştır. HİPEK ile toplam sağ kalım 49 ay, platin-sensitif hastada ise 52 ay, 5 yıllık toplam sağ kalım %35, %12 ciddi komplikasyon (1 ölüm) gözlemlenmiştir¹². Randomize çalışmalar devam etmektedir. Unutulmamalıdır ki komplet sitoreduksiyon skoru, peritoneal yüzey hastalık ciddiyet skoru (PSDSS), rekürren hastalıkta karsinomatozis genişliği (peritoneal kanser indeksi=PCI) ve platin direnci olup olmaması prognozun major belirleyicileridir.

Relaps epitelyal over, fallop tüpü veya peritoneal kanser tedavisinde: platin-dirençli hastalık

Platin-dirençli rekürren over kanserinde HİPEK halen araştırılması gereken bir tedavi modalitesi olarak görülmektedir. 16 yayından oluşan bir derlemede, relaps anında cerrahi ve HİPEK ile tedavi edilmiş 698 hasta alınmış ancak sadece 8 makale (499 hasta) platin sensitivitesi ve öncesinde uygulanan KT kürleri açısından homojen dataya sahip bulunmuştur. Medyan sağ kalım 54-57 ay civarındır¹³. Hotouras ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer

derlemede ise, çalışmaların çoğunda heterojen kohortlar mevcut olup (değişik tedavi zamanları ve primer hastalık için değişik kemoterapi rejimleri almış hastalar), HIPEK için kabul edilmiş uluslararası bir protokol de mevcut değildir¹⁴. Yapılan çalışmalarda, hastalar değişik ısılarda verilmiş ve değişen sürelerde verilmiş kemoterapi ilaçları almışlardır. Bu da rekürren hastalıkta HIPEK faydasını görebilmek için yetersiz kanıt olduğunu göstermektedir. Spiliotis ve arkadaşları tarafından rekürren over kanserinde HIPEK ile ilgili olan prospektif faz 3 çalışmada HIPEK uygulanan rekürren over kanserli hastalarda neredeyse 2 kat artmış sağ kalım sonuçlarına rağmen, çalışma eksiklikleri nedeni ile çok eleştiri almıştır ve sonuçları güvenilir bulunmamaktadır¹⁵.

Yeni tanı almış ileri evre over kanserinin neoadjuvan kemoterapisi sonrasında

Bu konudaki en güzel çalışma Hollanda çalışmasıdır. Evre 3 over kanserli 245 kadına, 3 siklus IV karboplatin ve paklitaksel ile neoadjuvan KT sonrası sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi ve/veya HIPEK (sisplatin 100 mg/m² ile) ve sonrasında tüm kadınlar 3 siklus daha KT almışlardır. Yaklaşık 5 yıllık takipte, HIPEK grubunda % 50 hasta ölmüş olup diğer kolda ise ölüm % 62'dir. Medyan rekürrenssiz sağ kalım 14 aya karşılık 11 aydır. Medyan sağ kalım HIPEK alan kolda 46 ay, diğer kolda ise 34 aydır. Grade 3 veya 4 advers olaylar her 2 grupta benzer (%27-%25) bulunmuştur¹⁶. Ek verilen 3 doz KT'nin, verilen IP kemoterapinin ne olduğu ve ısı hakkında çalışmada eksiklikler vardır¹⁷. Komplikasyonlardan kolostomi, ileostomi HIPEK kolunda fazla olup, hastane yatışı da daha uzun saptanmıştır¹⁶.

Sonuç olarak; yeni tanı almış over kanserinde neoadjuvan tedavi sonrası HIPEK'in rolü vardır ve şu ana kadar da en etkili olduğu grup olarak bu grup hastalar gösterilmektedir.

Malignite ilişkili asit tedavisinde HIPEK

Antikanser ilaçlarının IP kullanımı ile intraperitoneal kavitedeki tümör hücreleri, yüksek miktarda ilaç ile temas eder. Malignite ilişkili asit tedavisinde bazı çalışmalar ümit vaat edici olsa da, IP tedavinin IV tedaviye üstün veya eş değer olduğunu gösteren çalışma yoktur¹⁸⁻²¹. Anti-VEGF tedaviler ve anti-EPCAM tedaviler gündemdedir.

ŞU ANKI BİLGİLER IŞIĞINDA KİME, NE ZAMAN HIPEK UYGULANMALI ?

Öncelikle peritoneal kanserin orijini çok önemli (mezotelyoma, psödomiksoma peritonei, low-grade sarkom) dir. Hastalığın yaygınlığı ve hastanın klinik durumu önemlidir. Peritoneal kanser indeksi ne kadar yüksekse o kadar kötü prognozudur. Aynı zamanda da uzun süren, kompleks bir işlem olup, 65-70 yaş üzerine önermeyenler de mevcuttur. Abdomen dışında kanser varlığında HIPEK asla önerilmemektedir. Rekürren over kanseri tedavisindeki yeri henüz net olmayıp, çalışmalarda platin sensitif ve dirençli ayrımı net yapılmamaktadır.

Kaynaklar:

1. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from major cancers in the European Union, including acceding countries, in 2004. Cancer 2006;101:2843-50.
2. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1995;332:629-34.
3. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006;354:34-43.
4. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. Gynecol Oncol 2011; 122:215.
5. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Cancer 2008; 113:315.
6. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135:1637.
7. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354(1): 34-43.
8. Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2016; 142(1): 1-2.
9. Monk BJ, Chan JK. Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? Ann Oncol 2017; 28(suppl_8): viii40-viii45.
10. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016; :CD005340.
11. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135:1637.
12. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. Ann Surg Oncol 2012; 19:4052.
13. Chiva LM, Gonzalez-Martin A. A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2015; 136(1): 130-5.
14. Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. Int J Gynecol Cancer 2016; 26(4): 661-70.
15. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efsthathiou E, Giassas S. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol 2015; 22(5): 1570-5.
16. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med 2018; 378:230.
17. Spriggs DR, Zivanovic O. Ovarian Cancer Treatment - Are We Getting Warmer? N Engl J Med 2018; 378:293.
18. Aleem A, Siddiqui N. Chronic myeloid leukemia presenting with extramedullary disease as massive ascites responding to imatinib mesylate. Leuk Lymphoma 2005; 46:1097.
19. Ng T, Pagliuca A, Mufti GJ. Intraperitoneal rituximab: an effective measure to control recurrent abdominal ascites due to non-Hodgkin's lymphoma. Ann Hematol 2002; 81:405.
20. Kitayama J, Ishigami H, Kaisaki S, et al. Weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for malignant ascites due to advanced gastric cancer. Oncology 2010; 78:40.
21. Randle RW, Swett KR, Swords DS, et al. Efficacy of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant ascites. Ann Surg Oncol 2014; 21:1474.



CDK 4/6 İNHİBİTÖRLERİNİN TOKSİSİTESİ

Dr. Öğr. Üyesi Dilek Erdem

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

İleri evre meme kanserinde günümüzde elimizde çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcut olup hangi hastada en doğru tedavi nedir sorusu bu konuda en çok gündemi kurcalayan durumdur. Cyclin-dependent kinaz 4/6 (CDK 4/6) inhibitörlerinin geliştirilmesi ve onaylanması sonrasında bu ajanlar hormon reseptör pozitif HER2 negatif metastatik meme kanserinde 'oyunu değiştirecek' ajanlar olarak görülmektedir.

CDK 4/6 inhibitörleri, endokrin tedavilerle kombine kullanıldıklarında HR+ HER2- metastatik meme kanserinde endokrin direnci azaltabilir ya da üstesinden gelebilir.

Palbociclib, ribociclib ve abemaciclib olmak üzere 3 adet CDK 4/6 inhibitörü bulunmaktadır. Tümü de son 5 yılda FDA onayı almış olup bu hasta grubunda bu kadar etkili sonuçlar veren ajanlarımız hali hazırda yok (1).

Bu yeni ajanlarla sağ kalım faydası elde etme zaferinin yanında toksisiteleri de diğer hedefli tedavilere göre klinik pratikte önemli bir yere sahip oldu.

Yapılan çalışmalarda; CDK 4/6 inhibitörlerinin geleneksel sitotoksik kemoterapiler ve hedefli tedavilerle kıyaslandığında daha tolere edilir olduğu gösterildi (2).

Toksisitelerin ele alındığı en önemli çalışma R. Costa ve arkadaşlarının palbociclib ve ribociclib alanların incelendiği bir metaanalizdi. 7 randomize çalışma ve 1332 hastanın katıldığı bu

metaanalizde gruplar arasında ciddi yan etkiler açısından heterojenite vardı ancak ölüm ile bilgiler homojenite sağlamıştı (3).

Bu metaanalizde 3 faz III ve 4 faz II çalışma ele alındı. 6 çalışma palbociclib ve 1 çalışmada ribociclib ile ilgiliydi. Bu 7 çalışmanın 5'i metastatik meme kanseri (1206 hasta), 1 tanesi yumuşak doku sarkomu (59 hasta) ve 1 tanesi de germ hücreli tümörle (29 hasta) ilgili idi.

1332 hastada toplam 838 grade III/IV yan etki gelişti. Tedaviyi bırakma oranı %8 iken sadece 1 hastada tedaviye bağlı ölüm gerçekleşti. En sık görülen toksisite hematolojik toksisite olup %79 nötropeni ve %43 lökopeni en sık 2 ana toksisite oldu. En sık grade III/IV hematolojik toksisite %57 ile nötropeni iken anemi, trombositopeni çok nadir görüldü.

En sık hematolojik olmayan toksisite %41 ile fatigue ve enfeksiyon idi. Grade III/IV toksisite ise %2 idi. %16 iştahsızlık olmasına rağmen sadece 1 hastada kilo kaybı görüldü. Fatigue ise yalnızca 28 hastada grade III/IV idi. Tromboembolik olaylar ise çok nadir görüldü.

Grade III/IV nötropeni sık iken grade III/IV enfeksiyon paradoksik olarak niye çok az sorusunun açıklaması prelinik modellerde değerlendirilmiştir: CDK 4/6 inhibitörleri hücre siklusunda apoptozis olmaksızın arrest yapar ve kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Oysa ki kemoterapi ajanları (dokсорubisin ve paklitaksel) DNA hasarı ve apoptozise yol açar (4).

Hematolojik toksisite:

Nötropeni:

PALOMA 2 (5) ve PALOMA 3 (6) çalışmalarında palbociclib alanlarda en sık yan etki nötropeni (sırayla %80 ve %83) idi. Vakaların %66'sı grade > 3 nötropeniden oluşur. Nötropeniye kadar geçen süre 15 gün iken nötropeni süresi genelde ortalama 7 gündür.

MONALEESA çalışmalarında (7) nötropeni, ribociclib alan hastalarda en sık görülen yan etki olarak saptandı (tüm gradelerde %74 grade >3 %58). Nötropeni başlama süresi ortalama 16 gün ve nötropeni süresi ise 12 gündü.

MONARCH çalışmaları ile de abemaciclib etkinlik ve güvenilirliği değerlendirildi. Hastalarda nötropeni insidansı MONARCH-3'de %41 (grade >3 %22), MONARCH-2'de %46 ve MONARCH-1'de ise %37 idi. Nötropeni başlangıcı ortalama 29-33 gün olup süresi de 11-15 gün arasıydı (8-10).

CDK'lar mekanik olarak G1-S fazından hücre siklus progresyonunu düzenler. CDK6 özellikle hematolojik prekürsör hücrelerin diferansiasyonunda yer alır. Yolağın inhibisyonu, hematolojik prekürsör hücrelerin yaşlanmasına yol açar, bu da CDK 4/6 inhibitörlerinin nötropeni yan etkisine neden olur. Palbociclib ve ribociclib ile hücre arresti sitotoksik kemoterapideki hücre apoptozisine yol açmaz ve aralıklı dozlama nötrofil profilinin düzelmesini sağlar. Yine de abemaciclib

CDK4'e CDK6'dan daha selektif olup nötropeni daha az bildirilmiştir (11).

Klinik çalışmalarda görüldüğü üzere, nötropeni başlangıç süresi en sıklıkla tedavinin ilk 2 haftasında olmaktadır. Bu nedenle 3 CDK 4/6 inhibitörü için de tedavinin ilk 2 siklusunda sıkı bir monitorizasyon önerilmektedir.

Palbociclib ve ribociclib için ilk 2 kür için her 2 haftada bir CBC takibi tedavi başlamadan önce başlatılmalıdır. Ardından ayda bir sonraki kür boyunca bu tetkikler devam etmelidir. İlk 6 ay nötropeni grade <2 olarak kalırsa reçete yazan hekimin inisiyatifine göre CBC kontrolü 3 ayda bir olmak üzere süre olarak uzatılabilir.

Abemaciclib için ise yine 2 kür için 2 haftada bir CBC kontrolü olmalıdır. Düşük nötropeni insidansı nedeniyle abemaciclib alanlarda CBC kontrolü sonraki 2 siklus aylık ardından da hekimin görüşüne bırakılacak şekilde olmalıdır.

Grade 2'nin altındaki nötropenilerde (ANC 1.0x10⁹/L) doz değiştirilmesi gerekmez. Grade 3 nötropeni (0.5x10⁹/L) nötrofil < grade 2 seviyesine gelene kadar tedavinin durdurulması ardından da eski dozundan tekrar başlamayı gerektirir.

Tekrarlayan grade 3 nötropeni, grade 3 nötropeni ve ateş ve grade 4 nötropeni (ANC <0.5x10⁹/L) tümü <grade 2 olana kadar tedavinin durdurulması ve sonraki daha düşük doza tedavi dozunun değiştirilmesini gerektirir.

Lökopeni: PALOMA çalışmalarında grade 3-4 lökopeni %19-25, MONALEESA'da %28-32 görülür (7).

Trombositopeni: Hem sık görülmez hem de görüldüğünde düşük gradeli olarak görülür. Diğer hematolojik toksisiteler: Anemi gibi toksisiteler çok daha nadir görülmekte olup grade'leri düşüktür.

Hematolojik olmayan toksisiteler: Bu yan etkiler hastaların çoğunda hafif gradeli ve sıklıkla tedavi gerektirmeyen durumlardır. Yine tüm CDK 4/6 inhibitörlerinin fetal toksisitesi vardır, üreme kapasitesini etkiler ve mutlaka tedavi esnasında mutlaka kontrasepsiyon önerilir.

a. Gastrointestinal toksisite:

• **Hepatotoksisite**, bulantı-kusma, stomatit, diare, iştah azalması görülebilir. Bunlardan en kayda değer toksisite olan hepatotoksisitedir

• Hepatotoksisite; ribociclib tedavisi başlangıcında ve tedavi esnasında olabilir. Tedavi başlangıcından grade >3 hepatotoksisite gelişmesine kadar geçen medyan süre 85 gün olup bu toksisitenin grade 2 ve altı seviyeye inme medyan süresi 22 gündür. Doz kısıtlaması, değiştirilmesi ya da tedaviye ara verilmesi gerekebilir. Abemaciclib ile de hepatotoksisite görülme medyan süresi 60 gün ve düzelmesi medyan 14 gündür (12).

• **Diyaire** sıklıkla abemaciclib ile görülürken MONARCH-2 çalışmasında sıklığı %86.4'lerde saptandı. Abemaciclib ile diyaire en sık ilk 1 ay içinde gelişir. MONARCH-2 ve 3 çalışmalarında diyaire medyan başlangıç süresi 7 gün ve grade 2-3 diyaire kalış süresi 6-11 gündü. Bazen profilaktik loperamid semptomlara göre başlatılabilir ve sıvı alımının artırılması önerilebilir. Çoğu vakada diyaire destek tedavilerle etkin bir şekilde çözüme ulaşılır (13).

b. Kardiak toksisite:

Ribociclib reversibl konsantrasyon bağımlı QT uzamasına neden olabilir. Torsades de Pointes görülmemiştir. Uzamış QT sendromu olan, kon-

trolsüz/belirgin kalp hastalığı olan, elektrolit anomalileri, QT uzatabilecek ilaç alanlarda QT uzama riski daha belirgin olduğundan bu kişilerde tedavi başlangıç ve esnasında QT takibi yapılmalıdır (12).

c. Fatigue:

3 CDK inhibitörü ile de benzer şekilde grade 3-4 %2-4 oranında görülür.

d. Enfeksiyonlar:

Nötropenik hastalar sık enfeksiyon geliştirmez.

e. Cilt toksisitesi:

Alopesi ve raş en sık görülenleridir.

f. VTE:

Abemaciclib ile tedavi esnasında tromboembolik semptomlara karşı dikkatli olunmalıdır.

g. Artralji:

% 30'lara varan oranda görülebilir ancak grade 3-4 % 1'den azdır.

İlaç etkileşimleri: Morbiditeyi etkiler. CYP450 sistemi ile ilişkili ilaçlar etkileşebilir. Özellikle CYP3A4 enzim inhibitörleri olan antibiyotikler klaritromisin, telitromisin; antifungal ajanlar ketokonazol ve vorikonazol ve greyfurt suyu önemlidir. Yine rifampisin, antiepileptiklerden barbituratlar, fenitoin ve karbamazepin; bitkisel ürünlerden St. John's wort indükleyebilir. (13)

Özetle, CDK 4/6 inhibitörleri ile tedavi iyi tolere edilir ve ölüm riski çok düşük toksisite yaratır. Palbociclib ve ribociclib kemik iliği toksisitesi ile abemaciclib ise gastrointestinal semptomlar ve daha az göze çarpan hematolojik toksisite ile ilişkilidir. Hematolojik toksisite nedeniyle palbociclib ve ribociclib 21 gün on 7 gün off şeklinde intermitan dozlarda verilirken abemaciclib sürekli verilebilir. Grade III/IV nötropeni kliniğe nötropenik ateş ya da enfeksiyon olarak yansımaz.

Yine filgrastim gibi ajanlarla tedavi gerekmez.

Kaynaklar:

1. Mike Bassett. Clinical Challenges: HR+/HER2-Advanced Breast Cancer and CDK 4/6 Inhibitors. Medpage Today
2. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N. Engl J Med 2012; 366 (6): 520-9
3. R. Costa et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK 4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. The Breast, 2017.05.016
4. Hu W Sung T et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. Clin Cancer Res 2016;22 (8):2000-8
5. Diacras V et al. Long-term pooled safety analysis of palbociclib in combination with endocrine therapy for HR+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA 2). J Natl Cancer Inst. 2018 Jul 18
6. Verma S et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced metastatic breast cancer:detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled phase III study (PALOMA 3). Oncologist. 2016; 21:1165-75
7. Hortobagyi GN et al. Ribociclib as first line therapy for HR-pozitif advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375:1738-48
8. Dickler MN et al. MONARCH-1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23:5218-24
9. Sledge GW et al. MONARCH-2:abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced metastatic breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017; 35:2875-84
10. Goetz MP et al. MONARCH-3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017; 35:3638-46
11. Spring LM et al. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast can-

cer;practical considerations and recommendations. Oncologist. 2017; 22:1039-48

12. Spring LM et al. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: Current controversies and future directions. Curr Oncol Rep; 21(3):25

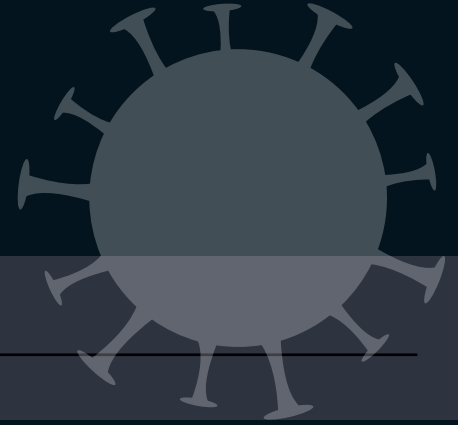
13. Rugo HS et al. Metaanalysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. Ann Oncol 27(3):519-525



Uzm. Dr. Murat Ayhan

Kartal EAH, Tıbbi Onkoloji

COVID VE ONKOLOJİ



Aralık 2019'da Wuhan Hubei'de şiddetli yetişkin solunum sendromu-2 (SARS-CoV-2) ile ilişkili 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) ortaya çıktı. Küresel olarak hızla yayılması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından salgın olarak ilan edildi (1). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de acil önlemler alınmaya başlandı ve çoğu hastane pandemi hastanesi olarak hizmet vermeye başladı. Tüm dünyada hızla yayılan COVID-19 salgını ile birlikte ülkemizde de resmi olarak ilk COVID-19 vakası 11 Mart tarihinde saptandı (2). COVID-19 tipik semptomları ateş, öksürük, nefes darlığı ve kas ağrısıdır. COVID-19'da akut respiratuvar solunum yetmezliği (ARDS), şiddetli pnömoni, septik şok, akut böbrek hasarı gibi şiddetli komplikasyonlar hastaların 3'te birinde ortaya çıkar (3). Şuanda bu hastalık için spesifik bir tedavi seçeneği ve aşı bulunmamaktadır. Bununla birlikte klorokin fosfatın kabul edilebilir bir güvenliğe sahip olduğu ve COVID-19 ile ilişkili pnömoninin tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (4).

Salgın döneminde hem kanser hastalarının hem hasta yakınlarının kaygısından dolayı hastaneye başvurularda azalma olmakta ve tedaviler aksamaktadır. Enfeksiyöz bir salgın sırasında kanser hastalarının bakımı ve hazırlık planları için kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (5,6). Kanserli hastalar kanseri olmayan bireylere göre, kanserin kendisi ve antikanser tedavilerin (kemoterapi ve cerrahi gibi) yaptığı immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyona daha duyarlıdır (7,8,9). Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada kanserli hastalarda COVID-19 enfeksiyonu daha ciddi seyrettiği gösterildi (10). Benzer şekilde 1524 kan-

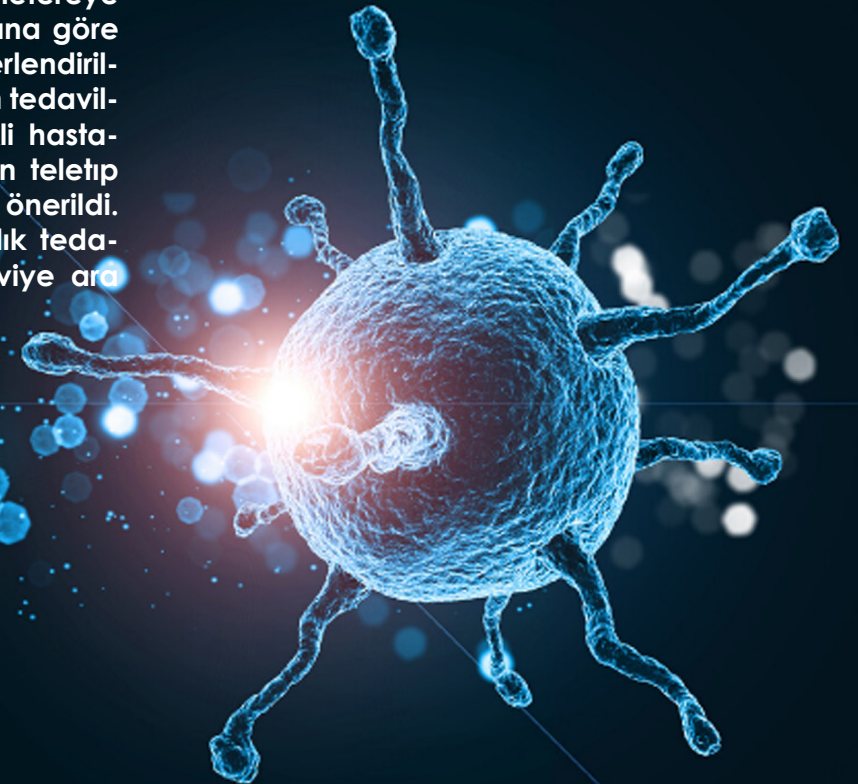
serli hasta ile yapılan başka bir çalışmada kanserli hastalarında genel popülasyona göre iki kat daha fazla COVID-19 enfeksiyon saptandı (11). Bazı küçük vaka serilerinden elde edilen kanıtlar, kanser hastalarında COVID-19'un yayılımının beklendiği kadar belirgin olmadığını göstermektedir (10-13). Ölüm oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada genel popülasyonda ki %2.3'lük mortalite ile karşılaştırıldığında kanser hastaların ölüm oranı % 5.6'ya ulaştığı tespit edilmiş (14). Covid pozitif 928 kanserli başka bir çalışmada ise ilk 30 günlük izlem sonuçları açıklanmış ve bu hastaların 121 tanesi (%13) ölüm ile sonuçlandı (15). Mount Sinai Beth sağlık kuruluşundaki 334 kanserli hastanın analizinde ise %11 ölüm oranı ve %11 entübasyon oranı bildirdi (16). Zhang ve arkadaşlarının hastanede yatan 28 şiddetli covid pozitif kanser hastayı incelediği çalışmada hastaların % 28.6'sında ölüm tespit edildi (13).

Pandeminin ilk günlerinde "Covid-19 kanserden daha öncelikli" gibi bir atmosfer oluştuysa da ASCO, ESMO ve TTOD'un yaptığı öneriler ve salgının uzun sürebileceği de dikkate alınarak hızlıca "kanser tedavisindeki gecikme en az Covid-19 kadar önemli" noktasına gelindi. Mevcut durumda, onkologların hangi tedaviyi (rejimi) seçmesi gerektiğini ve olası COVID-19 enfeksiyonu durumunda komplikasyon riskini ne kadar artıracığına karar vermeleri gerekir (17). Bu kararı kolaylaştırmak için Indini ve ark. COVID-19 durumunda hangi kanser hastalarının daha yüksek komplikasyon riski altında kabul edilmesi gerektiğini tanımlamak için ONCOVID skoru adını verdikleri bir risk skorlaması tanımladılar (18). Skor

tablo-1'de gösterildiği gibi klinik ve laboratuvar değişkenleri içerir. İleri yaş, erkek cinsiyet, obezite, komorbidite varlığı, ECOG-PS>2 olması ve eşlik eden steroid tedavisi hasta özellikli risk faktörleri olarak kabul edildi. Ayrıca torasik tümör varlığı, pnömonitis gibi immün ilişkili yan etki varlığı, CRP ve LDH yüksekliği gibi parametrelerin varlığı da riskli grup olarak kabul edildi. Adjuvan tedavi, endokrin tedavi, TKİ ve hedefli tedaviler daha güvenli olarak değerlendirilirken KT ve immünoterapi alanları daha riskli olarak değerlendirilmiştir. Riskli olarak değerlendirilen her değişkene birer puan verilirken, birden fazla komorbiditenin varlığı veya yan etkilerden pnömonitis varlığı veya immünoterapi+KT'nin birlikte kullanımı durumunda her bir parametreye iki puan verildi ve risk faktörlerin varlığına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak değerlendirildi. Düşük riskli grupta yer alan hastaların tedavilerine devam önerilmişken, yüksek riskli hastaların hastaneye gelişlerini azaltmak için teletıp yardımıyla semptomlarının izlenmesi önerildi. Ayrıca immünoterapi veya KT ile 6 aylık tedavide tam yanıt alınan hastaların tedaviye ara-

verilmesinin de düşünülebileceği önerildi. ONCOVID skoru ile ilgili ayrıntılı değerlendirme ve risk skoruna göre öneriler Tablo-1'de verilmiştir.

Kutikov ve ark, COVID-19 salgını sırasında kanser tedavisini geciktirme veya devam ettirme konusunda karar verme sürecine rehberlik etmek için bazı spesifik önerilerde bulundu (19). Önerilen kılavuza göre hastaları kanser tedavisinin gecikmesi ile düşük, orta veya yüksek hastalık progresyonu riskine göre sınıflandırmaya dayanmaktadır. Örneğin; kronik hematolojik kanserli hastalarda düşük hastalık ilerleme riskinden dolayı tedavinin >3 ay geciktirilmesinin güvenli olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde,



cerrahi ve radyoterapi, melanom dışı cilt kanseri, erken evre meme kanseri, düşük veya orta riskli prostat kanseri, düşük dereceli lenfoma ve diğer düşük riskli kanser varlığında benzer risk nedeniyle geciktirilebilir. Buna karşın obstrüksiyonlu kolon kanseri, malignite şüpheli over, karaciğer veya pankreas kitlesi ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi agresif kanserli hastalarda yüksek hastalık progresyonu riskinden dolayı tedavi gecikmesi önerilmez (Tablo-2).

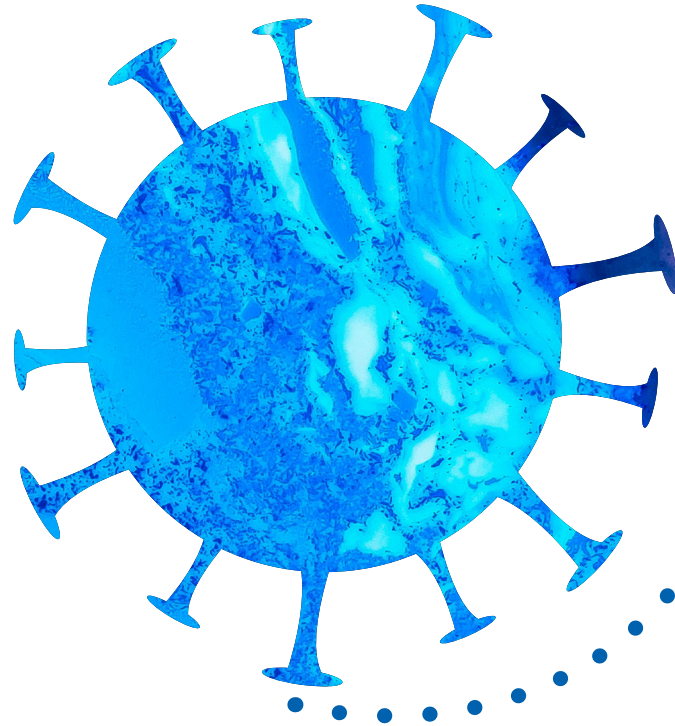
Çin tıp derneği akciğer kanseri grubunun salgın sırasında metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserinin (KHDAK) yönetimi konusunda bir takım önerileri oldu (20). Bunlar; COVID-19 salgını sırasında, hastaneye yatması gerekmeyen akciğer kanserli hastaların ayakta tedavilerinin devam edilmesini önerirken, yatarak tedavi alması gereken hastaların veya COVID-19 ile enfekte hastaların antitümör tedavisine ara verilmesi gerektiği vurgulanmıştır. COVID-19 enfeksiyonu olan ileri evre KHDAK hastalarında, COVID-19 pnömoni tanısı ve tedavi kılavuzlarına göre izole edilmeli ve tedavi edilmelidir. Kemoterapi, immünoterapi, intravenöz anti-vasküler vb tedavilerin Covid-19 tedavisinden en az 2 veya 4 hafta sonra verilmesi önerilir.

COVID-19 salgını sırasında meme kanseri hastalarının tedavi ve yönetimi için ESMO'nun bir takım önerileri oldu. Erken evre hastaları için; adjuvan endokrin tedavisi alanlarda takipte teletıp uygulamasından yararlanılması, adjuvan anti HER-2 tedavisi uygun hastalarda 6 ay ile sınırlandırılması, cerrahi yerine kemoterapi tedavisinin neoadjuvan uygulaması düşünülebilir. Metastatik evrede olanlar için; oral kemoterapi seçeneklerinin öncelikli olarak düşünülmesi, ilaç tercihinde potansiyel yan etkiler ve müdahale seçeneklerin göz önünde bulundurulması, ileri seri alanlarda tedaviye ara verme gibi, kemoterapi kür aralıkları hastane ziyaretlerini en aza indirecek şekilde düzenlenmesi ve idame tedavi seçenekleri değerlendirilebilir.

Sonuç olarak; kanser hastalarının, tanı veya tedavi amacı ile girişimsel işlemlere maruz kalması ve sık sık immünsupresif ajanlar (kemoterapi ve yüksek doz steroid gibi) kullanmak zorunda kalması nedeniyle Covid-19 pandemi sürecinde toplumun diğer katmanları ile karşılaştırıldığında daha riskli olduğu düşünülebilir. Ancak tüm kanser

hastalarını aynı risk grubu içinde değerlendirmek yerine, hastaları risk gruplarına kategorize ederek tedavi kararı bireyselleştirilmelidir. Örneğin, agresif seyirli kanserlerde tedavinin geciktirilmemesi önerilebilirken, low grade tümörlerde tedavinin birkaç ay ötelenmesi önerilebilir. Ayrıca remisyonda olan hastaların hastaneye gelişlerini azaltmak için teletıp uygulamaları düşünülebilir. Hastane ziyaretlerinde kişisel önlemler ile birlikte özellikle yatarak tedavi gerektiren durumlarda hem hastanın hem de hastaya refakat edecek olan kişinin COVID-19 test negatifliğinin gösterilmesi kanser hastalarında bulaş riskini ciddi bir şekilde azaltabilir.

Tablo: 1 COVID-19 salgını sırasında onkolojide risk değerlendirmesi için 'Milano Policlinico ONCOVID' Skoru.



Değişken	Skor	COVID-19 yayılması süresince hastalar ve tedavi gecikmeleri için risk kategorileri
Hasta özellikleri		Skor <4: Düşük risk
Cinsiyet	Kadın = 0 Erkek = 1	- Tedaviyi devam ettir
ECOG-PS	0-1 = 0 ≥ 2 = 1	- Ek risk faktörü (komorbitede) varlığında hastaneye gelişini azaltmak için tedaviyi geciktir
Yaş	< 70 = 0 ≥ 70 = 1	- Ayaktan tedavi gören hastaları (oral antikanser ilaçları, HT) izlemek için teletıp düşün
VKI	< 30 = 0 ≥ 30 = 1	
Komorbitede ^a	Yok = 0 Var = 1 Var > 1 = 2	Skor 4-6: Orta risk
Eşlik eden steroid tedavisi ^b	Yok = 0 Var = 1	-Tedaviye kısmi cevabı olan hastalar için tedavi gecikmelerini (örn. Tedavi programlarının değiştirilmesi) düşün
Hastalık özellikleri		- İT veya KT ile 6 ay tedavi ile tedaviye tam tam yanıt veren hastalar için tedaviye ara vermeyi düşün
Torasik tümör	Yok = 0 Var = 1	- İmmün ilişkili yan etki öyküsü olanları dikkatle izle
Torasik RT öyküsü ^c	Yok = 0 Var = 1	
Tedavi özellikleri		Skor ≥ 7 Yüksek risk
Tedavi basamağı	Adjuvan = 0 ≥ 1 = 1	-Hastaların teletıp yardımıyla da semptomlar açısından sık sık izlenmesi gerekir.
Tedavi tipi	HT/TKİ/TT/mAb/He-defli tdv = 0 KT = 1 İT+KT = 2	-Hastaların yanıtına ve tedavi tipine bağlı olarak özel tedavi uygulanması
İmmün ilişkili yan etki öyküsü	Yok = 0 Var = 1 Var = Pnömonitis = 2	-Hastaneye gelişini azaltmak için gereksiz prosedürlerden (örn. Radyolojik muayeneler) kaçının.
Laboratuvar Değerleri		
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	< 5 = 0 ≥ 5 = 1	
LDH	< NSÜ = 0 ≥ NSÜ = 1	
CRP	< NSÜ = 0 ≥ NSÜ = 1	

VKI: Vücut kitle endeksi, CRP: C-reaktif protein, KT: Kemoterapi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PS: Perforans skoru, HT: Hormon tedavisi, TKİ: Tirozin kinaz inhibitörleri, NSÜ: Normal sınırın üst katı

^a Komorbitede hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik sistemik enfeksiyonları içerir.

^b Eşzamanlı steroid tedavisi, 1 aydan daha uzun süren günlük >10 mg doz prednizon eşdeğeri ile sürekli tedaviyi içerir.

^c Sadece toraks dışı tümörleri olan hastalar için

Tablo 2: Kanser Tedavisinin Geciktirilmesi ile Klinik Sonuçları Etkileyebilecek Düşük ve Yüksek riskli Durumlar

Tedavi gecikmesi ile komplikasyon riski düşük olanlar	Tedavi gecikmesi ile komplikasyon riski yüksek olanlar
Nonmelanom deri kanseri	Onkolojik aciller (spinal kord baskısı, hiperkalsemi gibi)
Kronik hematolojik kanserler	Yüksek dereceli sarkom
Erken evre HR(+) meme kanseri	Baş boyun kanserleri
Bazı tiroid kanserleri	Akut lösemi ve agresif lenfomalar
Düşük riskli prostat kanseri için radyoterapi	Büyük kitlesi (> 2 cm) akciğer kitlesi
Sağkalım faydası olmayan palyatif endikasyonlar	Testiküler ve rektal kanserler için kemoterapi
	Jinekolojik, rektal, akciğer ve baş boyun kanserleri için radyoterapi

Kaynaklar:

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, March 11, 2020. Available at <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed March 11, 2020. Google Scholar
2. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19>
3. International Pharmaceutical Federation. Coronavirus SARS-CoV-2 outbreak: information and guidelines for pharmacists and the pharmacy work force. February 12, 2020.
4. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. BioSci Trends. 2020;14:72-73.
5. Battershill PM. Influenza pandemic planning for cancer patients. Curr Oncol 2006; 13: 119-120. CAS
6. ASCO COVID-19 Clinical Oncology Frequently Asked Questions (FAQs). Last updated - March 12, 2020. Available at <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/pdf/COVID-19-Clinical-Oncology-FAQs-3-12-2020.pdf>. Accessed March 14, 2020
7. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. Lancet Oncol. 2009;10(6):589-597. doi:10.1016/S1470-2045(09)70069-5
8. Longbottom ER, Torrance HD, Owen HC et al. Features of Post-operative immune suppression are reversible with interferon gamma and independent of interleukin-6 pathways. Ann Surg. 2016; 264: 370-377
9. Sica A, Massarotti M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity. J Autoimmun. 2017; 85: 117-125
10. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nation wide analysis in China [published online ahead of print, 2020 Feb 14]. Lancet Oncol 2020; 21(3): 335-337
11. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in wuhan, China. JAMA Oncol 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>.
12. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. Lancet Oncol 2020;21(4):e181.
13. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a Retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. Ann Oncol 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. Inpress
15. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Yu Shyr, Rubinstein SM, Rivera DR, PharmD et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study Crossref DOI link: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9) Published: 2020-06
16. Mehta V, Goel S, Kabarriti R et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. Cancer Discov. 2020; (published online May 1.). DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-0516
17. Hanna TP, Evans GE, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. Nat Rev Clin Oncol 2020. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0362-6>
18. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Cattaneo M, Grossi F. Developing a risk assessments core for patients with cancer during the coronavirus disease 2019 pandemic. Received 5 May 2020; accepted 8 May 2020 Available online 31 May 2020
19. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, et al. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. Ann Intern Med. 2020. Doi: 10.7326/M20-1133.
20. Chen Lian gan, Li Shi yue. Zhong hua jie he he hu xi zazhi = Zhong hua Jie he he Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 03 Mar 2020, 43(4):297-301
21. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>



PANDEMI GÜNLERİNDE SANAT

Uzm. Dr. Özlem Özdemir

Bozyaka EAH, Tıbbi Onkoloji

Cellat uyandı yatağında bir gece

"Tanrım" dedi "Bu ne zor bilmece":

Öldükçe çoğalıyor adamlar

Ben tükenmekteyim öldürdükçe..."

Ataol Behramoğlu

Hayatımızın farklı kesitlerinde farklı biçimlerde ve yoğunlukta karşı karşıya kalabildiğimiz tükenmişlik, bu sefer ortak bir paydada buluştu. Bu tükenmişliğin ve çaresizliğin içinde insanoğlu yeniden var olma mücadelesi ya da kendini yeniden üretme çabası içine girdi. Bazılarımız için yeni keşiflere vesile olurken bazılarımız için de geçmiş pratikleri gözden geçirme ve onlara yeni anlamlar kazandırma süreci oldu. Sanat da bu belirsizliğin ve tükenmişliğin içinde varoluş süreci yaşadı. Özellikle yerleşik sanat kurumları, büyük müzeler, galeriler pandemi sürecinde arşivlerini dijital ortama taşıdılar. Bu bir yönüyle sanata ulaşılabilirliği artırırken bir yönüyle görsel sanatları dijital boyuta indirgeyip iki boyutlu hale getirdi. Öyle ki sanal gezinti uygulamalarıyla sadece Türkiye'deki değil dünyadaki birçok müze ve sergi ortamı ziyaret edilebilirken, müzelerdeki eserler yakından incelenip haklarında bilgi alınabildi.

Duvarları olmayan müze kavramı aslında çok da yabancı değil. Örneğin British Council Türkiye'nin sanat ekibi tarafından 2017 yılında başlatılan ve internet bağlantısı ile herkesin erişim şansına

sahip olduğu British Council Koleksiyonu'ndan seçilen eserlerin yer aldığı sanal bir sergi platformu oluşturuldu. Dört senedir devam eden dijital serginin dördüncüsü ise Şubat 2020'de hayata geçti. İnternet ortamında medya sanatının vücut bulduğu diğer bir platform ArtUp. ArtUp, sanatçıların sanal ortama yükledikleri video, ses ve internet sanatı işlerini internette erişime açıp, yeni performansları ve aksiyon sanatını tanıtmayı amaçlayan bir platform. Geleneksel sanat-severler 'pır pır' eden bu ekranların sanatla bir alakasının olmadığını mırıldansa da dijital sanatı toplumla buluşturmaya devam etmektedir.

Heykel ile mimariyi, mühendislik ile teknolojiyi buluşturduğu eserleri ile öne çıkan ve büyük boyutlu endüstriyel tasarımlarını sergileyen Anish Kapoor gibi kalabalık bir ekip ile çalışan sanatçılar, bu pandemi döneminde sanatsal üretimlerini durdurdu. Çünkü bu devasa eserleri ortaya çıkaran fabrika gibi atölyeler kolektif üretim olamayınca kapandı. Bu da sanatın bu alanında farklı bir kırılım oluşturdu.

Bu pandemi, bir yönüyle de insanları eşitleyen ya da ulaşılabilir gibi görünen yaşantıları insani yönlerini öne çıkararak normalleştiren bir süreci yaşattı. Örneğin gösterileri oldukça pahalı olan İngiliz Kraliyet balesinin baş balesini, odasının kaloriferinin başında günlük bale egzersizini yaparken görüntülendi. Popüler kültür bağlamında süreçten en az etkilenen alan müzik oldu. Örneğin verilere göre, Türkiye'de sokağa çıkma kısıtlamaları ile birlikte müzik dinleme oranı yüzde 18 artış gösterdi. Seyirciyi ekran başı-

na bağlayan dizi enflasyonu bu süreçte azaldı. Dizi sayısında azalmayla birlikte; muhtemelen içeriklerin, öykülerin, öykü anlatım biçimlerinin de değişime uğrayacağı bir süreç yaşanacak. Diğer yandan görsel sanatlardan tiyatro süreçten en olumsuz etkilenen sanat dalı oldu. Tiyatronun yeniden varoluş süreci farklı tartışmaları da beraberinde getirdi. Seyircisinden uzak dijital ortama sıkıştırılmış tiyatro sanatı bir yönüyle sanatına yabancılaşma yaşarken, bir yönüyle de bu kriz sürecini atlattırmak adına geçici bir yönelim olarak kabul edildi.

Formal eğitimin yanı sıra sanat eğitimi de bu süreçten olumsuz etkilendi. Tiyatro, dans, bale gibi birebir eğitim gerektiren sanat dallarında eğitimin sekteye uğraması ciddi sıkıntılara neden oldu. Resim ve heykel gibi plastik sanatlar, toplu çalışma ortamı gerektirdiği için eğitim alanları kapandı. Diğer yandan kendi başına çalışma ve uzaktan eğitim süreci insanların yaratıcılıklarını fark ettikleri bir döneme aracılık etti. Bu dönemde hobi düzeyinde sanatla ilgilenen çoğu kişi eğitici videoları izleyerek kendi becerilerini deneyimleme olanağı buldular. Herkesin bir süre öğrenmeye çalışıp köşeye koyduğu bir müzik aleti ya da resim tuvali yeniden gün yüzüne çıktı. Sanat alanında yaşanan bu yeni biçimlerde kendini ifade etme ve varoluş sürecinin önemli bir ayağı da bu sürecin yarattığı ekonomik yıkım oldu. Bu bağlamda çözümler kimi zaman sanat ortamının kendi içinden geldi. Örneğin Ankara'nın en büyük ve Türkiye'nin sayılı sanat merkezlerinden olan, geniş sergi salonları, sosyal alanları, tiyatro salonunu barındıran Cermmodern bu süreçte san-

atçılara kapıları ücretsiz olarak açtı. Bu merkez her disiplinden sanatçının sanatlarını icra etmesi için bir lojistik üs olarak mekânlarını kullanma olanağı sundu.

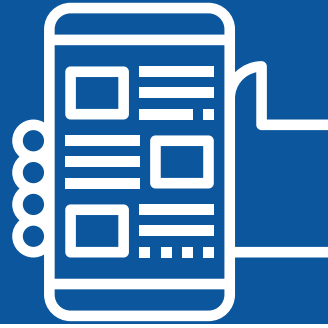
Bu süreç beklendiği üzere farklı çözüm arayışlarını da beraberinde getirdi. 2020 yılı Dünya'nın ilk koronavirüs savar sahnesi Brakke Grond ve De Warme Winkel tiyatrosu işbirliğinde tasarlanan Peepshow Palace, "Peepshow Palace Festivali" için Temmuz ayında açılacak. İlginç bir etkinlik haberi de İspanya'dan geldi. Liceu Opera Binası yaklaşık üç ay sonra kapılarını özel bir konser için yeniden açtı. Bu kez koltukları insanlar değil, 2.300 bitki doldurdu. Kavramsal sanatçı Eugenio Ampudia'nın imzasını taşıyan performansta hem sürecin absürtlüğünü hem de doğanın, onun elinden aldığımız ve bizim boşalttığımız alanlara ilerlediğini gösterdi. Ayrıca konser sonunda bütün bitkiler sağlık çalışanlarına armağan edildi. Duvarların olmadığı, ortamın havasının soluyamadığımız, ziyaret için saatlerce kuyrukta beklemediğimiz, kendi gözlerimizle eserleri görmediğimiz kriz döneminde dijital teknolojiler aynı etkiyi yaratmasa bile sanatseverler için alternatif erişim oluşturdu. Bu dijital ortam yeni bir yapılanma mı, yoksa süreci geçiştirmek için geçici bir çözüm yolu mu bunu zaman gösterecek. Sanat eserleriyle kurulan fiziksel ilişkinin yerini sanal ilişkinin tutamayacağı kabul edilen bir gerçeklik. Ancak sanal da olsa sanat insanların ruhlarını güzelleştiriyor bu zorlu süreçte, birleştirici ve iyileştirici olmaya devam ediyor.

Onkoloji Hekimleri İçin Olmazsa Olmaz 10 Telefon Uygulaması

Uzm.Dr.Yakup İriağaç

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD

Teknolojinin hızla ilerlemesi ve akıllı telefonların hayatımızın vazgeçilmezi olmasından dolayı, alışkanlıklarımız da artık değişiyor. Önceleri bilgiye ulaşmak zor iken artık cep telefonlarına yüklenen programlar ile anında birçok işlem yapılabilmektedir. Bu yazımızda sizlere bir Onkoloji Hekiminin cep telefonunda olmazsa olmaz 10 uygulamadan bahsedeceğim.



1- ONCOassist™



Meme kanseri, akciğer kanseri, kolon kanseri vb. kanserlerde risk hesaplama araçlarının yanı sıra onkoloji pratiğindeki neredeyse bütün hesaplama ve risk formüllerini içerisinde barındırmaktadır. Toksite araçlarının yanında, ilaç bilgilerine de bu uygulama sayesinde ulaşabilirsiniz. Bu uygulamaya kısaca onkoloji hekiminin alet çantası diyebiliriz.

2- CTCAE Plus



"Common Terminology Criteria for Adverse Events" kısaltması olan bu uygulama ile onkoloji pratiğinde rastlanılan yan etkilerin güncel versiyonlarına hızlıca erişebilir, aynı zamanda ECOG, Karnofsky ve Lanky performans skalalarına da bir tık ile uygulama içerisinden ulaşabilirsiniz.

3- CANXER TNM Cancer Staging Calculator



Evreleme günlük pratiğimizde bazen onlarca defa yapmak zorunda kaldığımız işlemlerden biridir. Güncel TNM'e bu uygulama ile hızlı bir şekilde ulaşabilirsiniz. Diğer uygulamaların bünyesinde TNM listesi olsa da bu uygulamada Hastanın T-N-M'ini bularak, hastalığın evresini kağıt ya da kalem kullanmadan ekranınızda görebilirsiniz.

4- Drugs.com Medication Guide



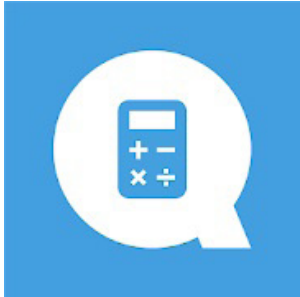
İlaç etkileşimleri ve yan etkileri konusunda her klinisyenin kullandığı bazı uygulamalar bulunmaktadır. Bu uygulama yan etki ve kullanım dozları temelli bir uygulama gibi görünse de 24,000 ilaç hakkında neredeyse bütün bilgileri bulabileceğiniz bir uygulamadır. Veri tabanı olarak "IBM Watson Micromedex", "Cerner Multum™" Wolters Kluwer™ ve başka kaynaklardan faydalanmakta ve ilacın ismini yazmaya başladığınız anda bile sizi doğru sonuca götürebilmektedir.

5- ESMO Interactive Guidelines



Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları uzmanlar tarafından geliştirilmiş olup kullanıcılara en son bilimsel araştırmalara dayanan tedavi önerileri sunar. Onkoloji hekimlerine yardımcı olmak için çeşitli etkileşimli tedavi algoritmaları, tablolar, hesap makineleri ve puanlamalar kullanılabilir. Bu interaktif uygulamada, seçenekler üzerinden ilerleyerek, uzun tedavi algoritmalarında kaybolmadan ilerleyebilirsiniz.

6- Calculate by QxMD



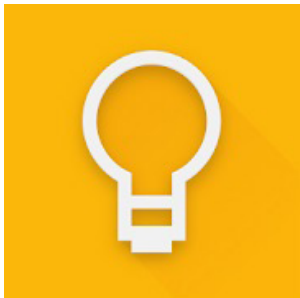
Onkoloji pratiğimizde bir elimizde hesap makinesi bir elimizde ise formüller. Bu uygulama sayesinde sadece onkoloji pratiğinde değil bütün tıp dallarının ihtiyacı olan formüller program halinde sunulmaktadır. 300'den fazla benzersiz hesap makinesi ve karar destek araçları ile büyük bir sordundan sizleri kurtaracaktır.

7- Clinical Trials Companion



Bir onkolog için en önemli konulardan birisi hiç şüphesiz ki klinik araştırmalardır. Bu uygulama sayesinde Türkiye'de ve dünyada yapılan klinik araştırmalar hakkında bilgi edinebilirsiniz. Binlerce klinik araştırma içerisinde ne aradığınızı bilmek bazen kolay olmayabilir. O yüzden uygulamanın “learn” modülüne tıklayarak arama bölümüne; “turkey breast cancer pembrolizumab” şeklinde aratarak ülkemizdeki meme kanseri araştırmalarının pembrolizumab ile olanları liste halinde bulabilirsiniz.

8- Google Keep - Notlar ve Listeler



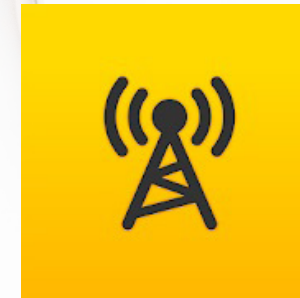
Aklınızdakileri hızlı şekilde kaydedin ve daha sonra doğru zamanda veya doğru yerde onlarla ilgili hatırlatıcı alın. Hareket halindeyken konuşarak sesli bir not girin, otomatik olarak yazıya dönüştürülsün. Bir posterin, makbuzun ya da dokümanın fotoğrafını çekin ve daha sonra kolayca düzenleyin veya arayarak kolayca bulun. Chrome tarayıcınıza eklentisi olarak ekleyerek internette okuduğunuz kısa notlarınızı tek tıkla Google hesabınızda yedekleyerek, telefonunuzdan okuyabilirsiniz.

9- Microsoft Office Lens - PDF Scanner



Günün yoğunluğunda dökümanları bir yerden diğer yere aktarmak çok zordur. Kimisi pdf, kimisi tarayıcıdan çıkmış olmasını kimi ise Word formatında ısrar eder. Gün içerisinde bu tarz yazışmalarınızı profesyonel yapmak için bütün onkoloji hekimini olmazsa olmazı olan bir , evrak tarama programıdır. Birçok özelliği bulunan programın dikkat edici özelliği "beyaz tahta" sekmesine tıklayarak bütün evraklarınızı fotokopi makinasından çıkmış gibi pdf'e dönüştürebilmesidir.

10- Radyo Kulesi



Müzik ruhun gıdasıdır ve bazen günde 10 dakikalık müzik dinlemek, günün bütün stresini alabilir, beynimizin arka planımızda çalışan gereksiz işlemleri kapatıp, ön belleğimizi rahatlatılabilir. Arabeskten klasik müziğe, cazdan spor haberlerine kadar istediğiniz kategoride seçilmiş radyolar arasında gezinebilir; dilerseniz istediğiniz radyoyu ismiyle aratarak favorilerinize ekleyerek kolayca erişebilirsiniz. En sevilen, en popüler 1000'den fazla radyo kanalı tek bir uygulamada.





3 Kare 3 Hikaye

Doç.Dr.Tarık Salman

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

PERSEPOLİS

İran'ın Şiraz kentine 70 km yakınında yer alan Persepolis M.Ö 6.yüzyılda ünlü Pers Kralı I.darius tarafından kurulmuş olup Anadolu'nun batısından Hindistan'a kadar uzanan geniş ve görkemli Pers İmparatorluğu'na başkentlik yapmıştır. İranlılar tarafından mitolojilerinin ünlü ismi Cemşit'e ithafen Takht-e Jamshid / Taht-ı Cemşid olarak adlandırılmıştır. Büyük İskender tarafından yakılan şehrin çoğu güzelliği yok olmuştur. Tüm Milletler Kapısı sarayların olduğu taraçaya açılan ve şehrin kurucusu olan 1.Darius'u ziyarete gelen herkesin geçmek zorunda olduğu kapıdır. Yol boyunca duvarlarda halkların kendilerine ait fiziksel ve folklorik özelliklerinin görüldüğü fresk ve heykeller vardır.



3 Kare 3 Hikaye



PERU

And Dağları'ndan başlayıp geniş bir coğrafyaya hükmeden İnka İmparatorluğu'nun 11.yüzyılda ilk Sapa Inca (tanrı imparator) kabul edilen Manco Capac tarafından kurulduğu kabul edilir. 15.yüzyılda İspanyollar tarafından toprakları ele geçirilen, katliamlar, batı kaynaklı hastalıklar (çiçek hastalığı vb) ve iç anlaşmazlıklar nedeniyle zayıflayan imparatorluk 17.yüzyılda çağdaş bilimin hala açıklayamadığı sırlarıyla tarihten silinmiştir. Halen And Dağları'nda atalarının dilini konuşan, geleneklerini yaşatan İnka soyundan gelen küçük topluluklar yaşamaktadır.

3 Kare 3 Hikaye

ANGKOR VAT

11.yüzyılda Khmer imparatoru Suryavarman II tarafından, Hindu tanrısı Vishnu adına kurduğu dev tapınak-kent bugün Kamboçya denildiğinde akla ilk gelendir. 15.yüzyılda terk edilen kent 19.yüzyılda Fransız arkeologlar tarafından bulunana kadar bir orman tarafından gizlenmiştir. 1000 km² olan bir alanda yüzlerce tapınak mevcut olup halen her taşı ayrı bir efsane içeren yeni yapılar keşfedilmektedir.

