Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J (2021) 48 (Özel Sayı / Special Issue) : 55-64

www.diclemedj.org

Derleme / Review

COVİD-19 ve Kanser Yönetimi

Zuhat Urakçı[1], **Ziya Kalkan**[1], **Senar Ebinç**[1]

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD. Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 13.09.2021; Kabul Tarihi: 29.09.2021

Öz

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Mart 2020'de COVID-19 salgınını küresel bir salgın olarak ilan etmiştir. Kanser hastalığının kendisi ve kanser tedavisinde kullanılan yöntem ve tedavilerin immünsupresyona neden olabilmelerinden dolayı bu hastalarda COVİD-19 hastalığına yakalanma riski artmaktadır. Ayrıca kanser hastalarında normal popülasyona göre COVİD-19'a bağlı mortalite oranları daha yüksektir. COVİD-19 pandemisi sürecinde birçok ülkenin sağlık sisteminde problemler baş göstermiş ve bu problemlerden dolayı çoğu alanda değişiklikler yapılma yoluna gidilmiştir. Bu bağlamda günlük onkolojik pratikte de değişik modifikasyonlar yapılmış, mevcut koşullara adaptasyon sağlanmaya çalışılmıştır. Rutin kanser taramaları geçici olarak durdurulmuş, rutin takiplerde bazı koşullarda takip aralıkları uzatılmıştır. Sağlık sistemlerindeki yüklenmelerden dolayı tanı aşamasında bazı farklılıklar yaşanmıştır. COVİD-19 pandemi sürecinde immünoterapi, hedefe yönelik ilaçlar ve hormonal ilaçlar COVİD-19 bulaş ve mortalite riskini arttırmadığından bu ilaçların kullanımı ile ilgili standart yaklaşımda belirgin bir farklılık görülmemektedir. Bununla birlikte hastane vizitlerini azaltma amacıyla immünoterapi kür aralıklarının uzatılabileceği önerilmiştir. Kemoterapi alan hastalarda immünsupresyon oluşturma ve enfeksiyon riski nedeni ile uluslararası kılavuzlar çerçevesinde bazı değişikliklere gidilmiştir. Küratif yaklaşımlarda ve kemoterapiye iyi yanıt alınabilecek tümörlerin tedavisinde standart yaklaşım önerilirken, metastatik evre palyatif tedavi alan ve kemoterapi etkinliği belirgin olmayan hastalarda hastayla birlikte tedaviye karar verilmesi önerilmiştir. Sağlık otoriteleri aşılama programlarında kanser tanılı hastalara öncelik tanımış, aşının kanser hastalarında COVİD-19 bulaşını önleme ve COVİD-19'a bağlı mortaliteyi azaltmada etkili olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kanser, COVİD-19, Pandemi

DOI: 10.5798/dicletip.1004816

Yazışma Adresi / Correspondence: *Zuhat Urakçı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD. Diyarbakır, Türkiye e-mail: dr.zurak@hotmail.com*

COVID-19 and Cancer Management

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 outbreak a global epidemic in March 2020. Cancer disease and the methods and treatments used in cancer treatment can cause immunosuppression. Therefore, the risk of transmission of COVID-19 disease increases in patients with cancer. In addition, mortality rates due to COVID-19 are higher in cancer patients than in the normal population. During the COVID-19 pandemic, problems have arisen in the health systems of many countries, and due to these problems, changes have been made in many areas. In this context, various modifications have been made in daily oncological practice, and adaptation to current conditions has been tried to be achieved. Routine cancer screenings were temporarily stopped, and the follow-up intervals were extended in some conditions during routine follow-ups. There were also differences in the diagnosis process due to the congestion in the health systems. Since immunotherapy, targeted drugs and hormonal drugs do not increase the risk of transmission and mortality during the COVID-19 pandemic, there is no significant difference from the standard approach to the use of these drugs. However, it has been suggested that immunotherapy treatment intervals can be extended in order to reduce hospital visits. Due to the risk of immunosuppression and infection in patients receiving chemotherapy, some changes have been made within the framework of international guidelines. A standard approach is recommended in curative approaches and in the treatment of tumors that can respond well to chemotherapy. However, in cases with no significant chemotherapy efficacy and metastatic stage disease, it is recommended that treatment be decided together with patients. Health authorities gave priority to patients diagnosed with cancer in their vaccination programs, and it was observed that the vaccine was effective in preventing the transmission of COVID-19 in cancer patients and reducing mortality due to COVID-19.

Keywords: Cancer, COVID-19, Pandemic.

GİRİŞ

Coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde tanımlanan, şiddetli akut solunum sendromu coronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır[1]. Mart 2020'nin başlarında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 salgınını küresel bir salgın olarak ilan etti. Yeni vakaların sayısı artmaya devam ederken, küresel sağlık sistemine yönelik zorluklar da oluştu ve halen devam etmektedir[2]. Tüm dünyada 7 Eylül 2021 itibarı ile DSÖ vakalar da dahil olmak üzere 221.134.742 COVID-19 ve 4.574.089 ölüm bildirdi[3]. Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının 10 Mart 2020'de saptanması üzerine; tüm sağlık sistemi diğer birçok dünya ülkesinde olduğu gibi COVID-19 enfeksiyonu ile mücadele sürecine girmiş, sağlık bakım hizmetlerinin çoğunda COVID-19 hastalarını tedavi etmek için yeniden düzenlemeye gidilmiştir[4].

Kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve akciğer hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunları olan bireylerde, SARS-CoV-2 enfeksiyon riski daha fazladır[5]. Wuhan Üniversitesi Kanser Tedavi Merkezi'ne başvuran 1524 kanser hastasının verisinin incelendiği bir çalışmada, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında kanser hastalarında COVID-19'a yakalanma riskinin iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir[6].

Kanser hastaları, hastalığın bizzat kendisinin neden olduğu immünsuprese durumla birlikte kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi tedavilerin yarattığı immünsupresyon nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık taşırlar. Bu nedenle kanser hastaları COVID-19 açısından yüksek riskli hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Bu durum yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda da gösterilmiştir. Kanser hastalarının, hem normal popülasyona kıyasla daha yüksek oranda enfeksiyon riski, hem de daha şiddetli enfeksiyon geçirme riski taşıdıkları dünyanın farklı bölgelerinden çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Liang ve ark.

yaptıkları retrospektif analizde, 1590 COVID'li hastanın 18'inde (%1) kanser öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada yaş, sigara öyküsü ve komorbiditelere göre düzeltildiğinde kanser öyküsünün ölüm ve/veya yoğun bakım ihtiyacı riskinde artış (OR 5.4, %95 CI 1.8-16.2) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca son bir ay içinde aktif tedavi alan hastaların (son bir ay içinde kemoterapi alan veya cerrahi geçiren) ciddi olay geçirme açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da numerik olarak daha yüksek oranda olduğu görülmüştür[7].

Kanserli hastalarda bağışıklık sisteminin baskılanması veya verilen tedavinin bir sonucu olarak COVID-19'un potansiyel tehdidinin önemli olduğu ve olağan risk/fayda dengesini aşırı şekilde bozduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte kanserli hastaların sonuçlarına ilişkin Çin'den yayınlanan ilk raporlar, kanser olmayan hastalara kıyasla mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ünitesine kabul edilme veya ölüm riskinin 3.5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir[7]. Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir meta-analizde kanser tanısı olan COVİD-19 kişilerde vaka mortalite oranı %22,4 olarak tesbit edilmiş olup normal popülasyona göre çok daha yüksektir[8]. Kanser hastaları diğer kronik hastalar gibi pandemi döneminde enfeksiyon açısından hassas bir popülasyonu oluşturur. Bu derlemede COVİD-19 pandemi döneminde kanser hastaları ile ilgili tarama, tanı, tedavi, takip ve aşılama konularına genel olarak değinilecektir.

COVİD 19 Pandemi Döneminde Kanser Taramaları

American Society of Clinical Oncology (ASCO), normal riskli popülasyonda tarama programlarının (mamografi, kolonoskopi vb.) pandemi sürecinde ertelenmesini öneriyor. Nitekim, Kuzeydoğu Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir sağlık merkezinde COVID-19 pandemisi sırasında kanser için tarama testlerinden geçen hasta sayısında ve ardından gelen kanserli ve kanser öncesi lezyon tanılarının sayısında önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir[9]. Ülkemizde meme kanseri, serviks kanseri ve kolorektal kanser tarama programları bulunmaktadır. Kanser erken teşhis, tarama ve eğitim merkezleri (KETEM) ve genel kontrol (check up) adı altında hastaneler aracılığıyla kanser tanısı alan hastalar bu dönemde bu merkezlerden uzak olacaktır. Semptomatik olmayanlar tanı alamayacağı için pandemi sonrası döneme geciken tanılar anlık olarak sağlık sistemine ek yük getirecektir.

Covid 19 Pandemi Döneminde Kanser Tanı-Tedavi ve Takibi

COVID-19 pandemi döneminde en önemli nokta toplum sağlığını korumaktır. Bunun için bu hizmeti ifa edecek sağlık çalışanlarını korumak, hastane kapasitesini optimal kullanmak, hasta sağlığını ve güvenliğini sağlamak esastır. Bu aşamada kanserli hastaların hastane kontrollerini sınırlandırmak, tedavi ilişkili immün sistemin baskılanmasına yol açmadan tanı, tedavi ve takipten ödün vermemek öncelik kazanmaktadır. Hedefin belli olması ve bu konuda genel olarak fikir birliği olmasına rağmen yöntemin ne olacağı konusunda bilimsel kanıtlar ve tecrübeler yol gösterici düzeyde değildir. Kanser tarama, tanı, tedavi ve takibi tek başına tıbbi onkolojiyi ilgilendirmemektedir. Kanser yönetimi multidisipliner bir hizmet sürecini içerdiğinden sadece onkoloji servis ve polikliniklerinin değil, kanser hastalarının hizmet aldığı tüm birimlerin koordinasyonunu gerektirmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin COVID-19 nedeniyle meşgul olması ve opsiyonel biyopsilerin yapılamaması gibi durumlar kanser tanısında gecikmelere neden olmuştur[10]. COVID-19 pandemisi sürecinde kanser hastalarının tanı, takip ve tedavi yönetimi, COVID-19 salgını için alınacak tedbirler ve uygulama yöntemleri ile ilgili ulusal ve uluslararası dernekler (ESMO, ASCO ve NCCN) tarafından kılavuzlar yayınlanmıştır[11].

Kılavuzlar remisyondaki hastalarda ilk bir yıl 3-6 ayda bir fizik muayene ve kanser alt tipine göre görüntüleme yöntemi ile tarama yapmak gibi geniş zaman aralıklı öneri verme doğrultusundadır. Yetersiz bilimsel kanıt ve tecrübeler nedeniyle ulusal kılavuzlar ile uluslararası tanınmış kanser kuruluşlarının önerileri doğrultusunda hareket edilmesi tavsiye edilir. Onkoloji hekimleri, tümörlerin farklı biyolojisi nedeniyle hangi hastaların gecikmeyi tolere edebileceğini, hangi hastalarda tedaviye başlanması veya devam edilmesi gerektiğine dair bireyselleştirilmiş kararı kişi bazlı olarak vermelidir. Karar verme süreci sağlık sistemi tarafından verilen kararlar, yasaklamalar yakından takip edilerek sürekli olarak güncellenmelidir[12].

COVİD 19 Pandemi Döneminde Kemoterapi

Solid kanserlerde kullanılan çoğu kemoterapi ajanı kemik iliği üzerine miyelosupresif etkiye sahiptir. Sonuçta oluşabilecek nötrofil sayısındaki düşüş hastayı özellikle bakteriyel enfeksiyonlara açık hale getirir. Lenfosit deplesyonu genellikle intensif kemoterapiler (yüksek doz kemoterapiler ve transplant hazırlık rejimleri) ve lenfotoksik etkisi olan bazı kemoterapiler sonucu oluşmakta ve viral enfeksiyon riskini de arttırmaktadır[13]. COVID-19'lu 2.500'den fazla onkoloji hastasını kapsayan dört büyük retrospektif kohortta, sitotoksik kemoterapi kullanımı artmış ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir[14]. Zeynep O. ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi diğer bazı çalışmalarda kemoterapi alan kanser tanılı COVİD-19 hastalarının mortalite oranları, kemoterapi almayan kanser tanılı COVİD-19 hastalarıyla benzer çıkmıştır[15]. COVID-19 pandemisinde henüz kanser hastalarında kemoterapinin değiştirilmesini veya durdurulmasını gerektirecek doğrudan bir kanıt yoktur[16]. Küratif amaçlı kemoterapiler arasında sistemik kemoterapi ile kür şansı olan lenfoma, lösemi, germ hücreli tümörler ve sınırlı evre küçük hücreli karsinom gibi bir grup hasta dışında definitif cerrahi sonrası adjuvan amaçlı kemoterapi planlanacak hastalar da vardır. Yeni tanı almış veya tedavi devamı gereken ilk grup hasta için öncelikli olarak kemoterapinin verilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedavisi tamamlanmış, adjuvan kemoterapinin mutlak sağkalım katkısı gösterilmiş olan hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi her hastalık bölgesi için kabul edilebilir zaman süresince ertelenmesi düşünülebilir ancak bu zaman süreçleri aşılmamalıdır[17]. Adjuvan kemoterapi katkısı çok düşük ve ek olarak adjuvan hormonal tedavi seçenekleri de olan hastalarda, örneğin erken evre hormon duyarlı meme kanserlerinde, adjuvan kemoterapi ile elde edilecek fayda hastanın yaşadığı ortam ve tedavi göreceği koşulların da içinde bulunduğu dinamik zaman periyodu göz önünde bulundurularak olası COVID-19 enfeksiyonu ile karşılaşma riski, yaşı, ek komorbiditeleri, alacağı kemoterapinin yaratacağı immünsupresyon riski gibi tüm faktörler ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra hastayla birlikte ortak karar verilmelidir. Ayrıca ASCO hastaların rutin laboratuvar örneklerinin evde toplanmasını ve mümkünse kemoterapi ilaçlarının evde infüzyonunu, idame kemoterapi tedavisi alan remisyondaki hastalar için kemoterapinin durdurulmasını, klinik seyri uygun olan hastalarda intravenöz kemoterapi tedavisinden oral kemoterapi tedavisine geçilmesini, COVID-19 için yüksek riskli olarak tanımlanan kök hücre nakli gerekli olan hastalarda naklin geciktirilmesini, nakil gerçekleştirilen hastalarda ise ziyaretçi sınırlandırmasına gidilmesini ve ziyaretçilerin taşıyıcı olma ihtimalleri açısından taranmasını önermektedir[18].

Palyatif amaçlı tedavi planlanacak veya devam eden hastalar için ise, kemoterapi duyarlı tümörlerde, kemoterapi alması anlamlı sağkalım katkısı sağlayacak ise yine öncelikli olarak tedavilerinin başlanması ve devamı düşünülmelidir. Hasta palyatif amaçlı 2. veya 3.

basamak kemoterapi alıyor ve beklenen sağkalım katkısı sınırlı ise COVID-19 açısından riskli bu dönemde kemoterapinin kesilmesi, hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi kaydıyla düşünülebilir. Benzer şekilde metastatik hastalık için idame kemoterapi alan durumu stabil hastalarda da kemoterapi tatili veya tamamen kesilmesi düşünülebilir (örneğin; idame pemetrexed alan akciğer adenokarsinomları ve intravenöz idame tedavi alan metastatik kolon kanserleri gibi). Bu hastalarda eğer seçenekler dahilinde ise intravenöz tedaviler oral tedaviler ile değiştirilebilir[17]. COVID-19 tanısından sonra ne zaman tekrar antikanser tedavilerin başlanabileceği konusunda yeterli bilgi olmamakla birlikte, semptomlar geçtikten sonra hastalar COVID-19 açısından 24 saat arayla 2 negatif test sonucu görüldükten sonra hastanın kanser tedavisi aciliyetine göre bireysel olarak karar verilerek tekrar başlanabilir[19]. Bu duruma istisna olarak, kanser hayati tehdit oluşturacak şekilde hızlı seyrediyorsa veya acil kemoterapi başlanması gereken durumlarda hasta bazlı risk-fayda oranına göre davranılmalıdır.

COVİD 19 Pandemi Döneminde İmmünoterapi

İmmün sistem, çözünebilir mediyatörlerin (sitokinler, kemokinler vb.) ve özellikli hücrelerin kompleks bir şekilde işlevsel olarak birbirine bağlandığı; organizmanın devamlılığına katkıda bulunan en önemli sistemlerden birisidir. Sadece eksternal patojenlere karşı organizmayı savunmakla kalmaz, aynı zamanda tümör gibi internal kaynaklı canlılığı tehdit eden oluşumlara da yanıt vermesi beklenir. Bu durum aynı zamanda "immün sürveyans" olarak da tanımlanır ve temelinde neoplastik hücrelerin büyüyüp kitle haline gelmesinden evvel ortadan kaldırılmasını temsil eder. "İmmün sürveyans" bozulmuş immün regülatuar hücre fonksiyonuyla veya tümörün kendisinden kaynaklı inhibitör etkenlerle disfonksiyone hale gelebilir. Bu durumda tümör büyümesinin önüne geçilemez[20]. T hücre yanıtı aslında uyarıcı ve inhibe edici sinyaller üzerinden regüle edilir. Bu yanıtı dengeleyen sistem genel olarak "immün kontrol noktası (immün checkpoint)" olarak isimlendirilir. İmmün sistem eksternal uyaranlara uygun şiddet ve sürede yanıt verirken organizmanın kendi dokularına immün aracılı hasar vermekten koruyabilmek için immün kontrol noktalarını kullanır. Ancak organizmanın kendi dokularını immün aracılı hasardan korumasına yardım eden proteinler, kanser hücreleri tarafından immün yanıttan kaçış yolağı olarak da kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda bu yolak üzerinde gösterilmiş ve bugün immünoterapi ajanlarının temel çalışma mekanizmalarında yer alan en bilinen yapılar, programlanmış hücre ölüm reseptörü-1 (PD-1), programlanmış hücre ölüm- ligand 1 (PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijendir (CTLA-4). İmmün kontrol noktası inhibitörü tedaviler ile neoplastik hücrelerin immün sistemden kaçışları engellenir. Nivolumab ve pembrolizumab PD-1 hedefli molekülleri oluşturup anti-PD-1 tedavi ajanları olarak kullanımdayken; atezolizumab, avelumab ve durvalumab ise anti-PD-L1 hedefli moleküller olarak kullanılırlar. PD-1 ve PD-L1'e karşı geliştirilmiş bu antikorlar bugün çok sayıda ileri evre kanserde tedavi amacıyla kullanılmaktadır[21].

Bazı çalışmalar, immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) tedavilerine maruz kalmanın, potansiyel olarak artan T hücre sitokin üretimi ve ayrıca potansiyel olarak COVID-19 enfeksiyonunun daha şiddetli klinik seyrinin gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak hizmet edebileceğini ileri sürmüştür. Buna karşılık, çok sayıda yeni çalışma çeşitli kanser türlerinde PD-1 ICI'leri kullanımında COVID-19 enfeksiyonunun bulaş sıklığında azalma veya mortalitesinde önemli bir artış

gözlemlememiştir[22]. COVID-19 tanısı olan kanserli 275 hastayı içeren 16 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizinde immünoterapi kolları ve kontrol grupları arasında ciddi hastalık ve ölüm riski açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır[23]. Literatürde farklı görüşler nedeniyle hastalarda klinik vizitleri azaltmak COVID-19 pandemisi döneminde immünoterapi uygulama aralıklarının açılması düşünülebilir. Dört haftada bir 1680 mg Atezolizumab iv infüzyonu ile 4 haftada bir 1500 mg Durvalumab iv infüzyonu küçük hücreli akciğer kanserinde ve 4 haftada bir 480 mg Nivolumab iv infüzyonu metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserinde 2. basamakta onaylıdır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylı olan 6 haftada bir 400 mg Pembrolizumab iv infüzyonu 28.04.2020'de FDA tarafından da onaylanmıştır[24].

COVİD 19 Pandemi Döneminde Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik tedavilerin kemoterapiler ile kıyaslandığında kemik iliği baskılanmasına daha az yol açmaları beklendiğinden COVID-19 gelişimi ve komplikasyonları açısından ilk bakışta daha güvenli oldukları düşünülebilir. Ancak lenfopeniye yol açabilen mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörünü (VEGFR) hedefleyen tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) gibi hedefe yönelik ajanları unutmamak gerekir[25]. Miyelosupresyon potansiyeli olan siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CDKI) kullanılırken dikkatli olmakta yarar vardır. Tek ajan immünoterapi ve endokrin-bazlı tedaviler ise kemik iliği baskılanmasına yol açmadığından daha az risklidirler. ESMO'nun COVID-19 enfeksiyonu sırasında meme kanseri hastalarının tedavisinde izleyeceğimiz yola ilişkin dökümanında bir mTOR inhibitörü olan everolimusun yan etkileri nedeni ile kullanılmaması, CDK inhibitörlerinin ise hastaları dikkatli izleyerek kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Literatürde akciğer kanseri tanılı TKİ kullanan COVİD-19 hastaları bildirilmiştir, TKİ tedavileri kesilmeden ve COVİD-19 destek tedavisi ile hastalar iyileşmiş olup mortalite riskinde artış gözlenmemiştir[26].

COVİD 19 Pandemi Döneminde Hormonal Tedaviler

Endokrin tedaviler (tamoksifen, aromataz inhibitörleri, LHRH agonistleri) COVID-19 döneminde güvenle kullanılabilir. ESMO'nun COVID-19 enfeksiyonu sırasında meme kanseri hastalarının tedavisinde izleyeceğimiz yola ilişkin dökümanında anti-hormon tedavi ajanlarının güvenle devam edilebileceği belirtilmiştir[27].

COVİD 19 Pandemi Döneminde Radyoterapi

Radyoterapi kanser hastalığının tedavisinde tek başına veya kombine tedavinin bir parçası olarak sıklıkla uygulanan etkili bir tedavi seçeneğidir. Kanser hastalarının %50'sinden fazlası tedavi sürecinin bir aşamasında radyoterapi ihtiyacı duymaktadır. Sağlık Bakanlığının COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi, 14 Nisan 2020 tarihli "Kanser Hastalarına Bakım Veren Merkezlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri" başlıklı yönergesi, Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin önerilerine göre hasta ve hasta yakınları, sağlık çalışanları, bekleme/tedavi alanları ve takip ve tedavi sırasında alınması gereken önlemler belirtilmiştir[28]. Ortalama 5-6 hafta radyoterapi planlanan bir hasta hafta sonu hariç her gün genellikle ayaktan kontrolsüz bir ortamdan hastaneye gelmekte ve tedavi cihazında yaklaşık 15-20 dakika süren işlemden sonra günlük hayatına devam etmektedir. Tedavi sürecinde COVID-19 bulaş riski bizzat hasta, hasta refakatçisi ve radyoterapi teknikeri başta olmak üzere departmandaki diğer sağlık personelinden kaynaklanabilir. Tedavi ile ilgili karar verilirken bu öneriler yol gösterici olmakla birlikte her hasta için hastalığın durumu, hastanın enfeksiyon kapma riski,

pandeminin seyri ve mevcut sağlık sisteminin yükü göz önüne alınarak fayda-zarar hesabı yapılmalı ve hekim ile hasta beraber karar vermelidir[29]. Çok-düşük/düşük risk ve seçilmiş favorabl orta-risk prostat kanseri olgularında aktif izlem de kullanılan bir yaklaşımdır, bu grupta radyoterapi ertelenebilir[30]. Meme koruyucu cerrahi yapılmış, lenf nodu metastazı olmayan 70 yaş üzeri erken evre meme kanseri hastalarında radyoterapiden vazgeçilebilir. Unfavorabl orta-risk, yüksek-risk, lenf nodu metastazı olan, oligometastatik veya prostatektomi sonrası prostat kanseri olgularında androjen depsivasyon tedavisi (ADT) uygulanması radyoterapiyi pandeminin gidişatına göre bir süre daha ertelemeye imkan verebilir[31]. Definitif kemoradyoterapi uygulanan bir hastanın bağışıklık sistemi hassas olup tedavi sırasında COVID-19 bulaşı mortal olabilir. Sağlık hizmetlerinin aksamadan yürüdüğü pandeminin kontrol altında olduğu dönemde standart tedavi endikasyon ve dozlarında değişiklik yapmaya gerek yoktur. Ancak pandeminin kontrol altında olmadığı, mevcut sağlık sisteminin aşırı yüklendiği kriz durumda sağkalımı olumsuz etkilemeyecek şekilde hastanın performansına ve hastaneye ulaşılabilirliğine göre endikasyonlar, tedavi zamanlaması, sıralaması ve dozlarında birtakım değişiklikler yapılabilir[29]. Rutin radyoterapi pratiğinde özellikle İngiltere ve İskandinav ülkelerinde hipofraksiyone tedaviler sıklıkla kullanılmakla birlikte ülkemizde, ABD ve birçok Avrupa ülkesinde konvansiyonel fraksiyone rejimleri tercih edilmektedir. Günümüzde rektum kanserinin neoadjuvan tedavisinde, prostat kanseri, postoperatif meme kanseri, glioblastom ve kemik metastazlarının palyatif tedavisinde hipofraksiyone tedavilerin etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen bu yaklaşım birçok ülkede standart hale gelmemiştir. COVID-19 salgını ile birlikte yapılan önerilerde bazı tümörlerde hipofraksiyone rejimlerin kullanımı önerilmiştir[32].

Kanser Hastalarında COVİD-19 Aşılaması

Yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin neden olduğu salgın, 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu olarak baş göstermiştir. Virüsün bulaşıcılığının yüksek olması, ülkelerin sağlık sistemi üzerindeki benzeri görülmemiş olumsuz etkileri ve bugüne kadar hastalığın prognozunu iyileştirebilecek tedavilerin eksikliği nedeniyle bu hastalığa karşı aşı geliştirilmesi yoluna gidilmiştir. Mayıs 2021 itibariyle klinik değerlendirmede 101, preklinik değerlendirmede 183 aşı adayı üzerinde çalışılmaktadır. COVİD-19'a karşı araştırılmakta olan bazı aşı türleri; zayıflatılmış canlı virüs, inaktif virüs, viral vektör, nükleik asit (RNA, DNA), protein subunit ve virüs benzeri partükül (VLP) içeren aşılardır. Faz 3 veya faz 4 aşamasında olan bir kısım aşı acil kullanım onayı almıştır[33]. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen inaktif aşı CoronaVac®; Brezilya'da yürütülen 12396 sağlık çalışanının kayıtlı olduğu klinik çalışmalarda iki dozdan sonra semptomatik COVID-19 vakalarına karşı %50.6, medikal tedavi gerektiren vakalar için %83.7, hastaneye yatan ağır ve ölümcül vakalar içinse %100 olarak etkili olduğu bildirilmiştir[34]. Pfizer/BioNTech tarafından geliştirilen COVID-19 aşısının faz 3 klinik çalışmaları ABD, Arjantin, Almanya, Türkiye, Güney Afrika ve Brezilya'da yapılmıştır (NCT04368728). Pfizer/BioNTech RNA tabanlı mRNA COVID-19 aşısının faz 3 çalışmasının ara sonuçları bildirilmiştir ve %95 koruma sağladığı rapor edilmiştir[35]. Pfizer/BioNTech aşısı (Comirnaty®) 2 Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta MHRA, 11 Aralık'ta FDA, 21 Aralık'ta EMA, 31 Aralık 2020'de DSÖ tarafından 16 yaş üzerinde COVID19'u önlemede acil kullanım onayı almıştır[36]. Pfizer/BioNTech aşısı AB Komisyonu ve EMA tarafından onaylanarak Avrupa'da uygulanan ilk COVID-19 aşısı olmuştur. Türkiye'de şu anda CoronaVac ve Pfizer/BioNTech aşıları uygulanmaktadır.

Kanser hastalarının; kötü genel sağlık durumu, kanserin ve/veya anti-kanser tedavilerin neden olduğu sistemik immünsupresyon nedeniyle COVID-19'a yakalanma riski artmaktadır. Ek olarak sık hastane ve klinik ziyaretleri de kanser hastalarında COVID-19'a yakalanma riskini artırabilecek bir faktör olarak durmaktadır. Kanser hastalarında COVID-19'un şiddetli seyri, onları aşılama için öncelikli gruplar arasına yerleştirdi. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN), aktif kanser tedavisi gören, kanser tedavisi görmek üzere olan ve son altı ay içinde kanser tedavisi gören kişilerin mümkün olan en kısa sürede aşı yaptırmaya öncelik vermelerini önermektedir[37]. Öte yandan kanser hastalarının COVID-19 sonrası geliştirdiği antikor düzeyinin sağlıklı olanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir[38]. Kanserli hastalar COVID-19 aşısı için yüksek öncelikli bir alt grup olarak kabul edilir. ABD'de, Amerikan Kanser Araştırmaları Derneği (AACR), ASCO ve Amerikan Kanser Enstitüleri Birliği (AACI) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerini (CDC) dahil olmak üzere birçok kuruluş, COVID-19 aşısı için kanserli hastalara öncelik verilmesini tavsiye etmektedir[39]. NCCN, ASCO, ESMO veya SITC gibi diğer kuruluşlar tarafından genel olarak kanserli hastalar için; TKİ kullanan, hormonal tedavi alan, immünoterapi alan hastalar herhangi bir zamanda, sitotoksik kemoterapi alan hastalar için tedaviden 1-2 hafta önce veya tedaviden 1-2 hafta sonra inaktif veya mRNA aşısı olunmasını önermektedir[40].

Sonuç olarak; onkoloji uzmanlarının kanser hastalarında hem COVID-19 enfeksiyon bulaş riskinin yüksek olması hem de enfekte olduğunda kötü seyir ve mortalite yüksekliği nedeniyle tedavi kararı verirken; ülkemizin içinde bulunduğu pandemi sürecini yakın takip ederek o anki koşullara göre standart tedavi yararından mümkün olduğunca taviz vermeyecek şekilde yaklaşım sergilemesi ayrıca enfeksiyon risk artışı ihtimalini de göz önünde bulundurarak tedavi kararı vermesi gerekmektedir. Kanserle mücadeledeki bu büyük değişimin ve bu dönemde yapılan modifikasyonların sonuçlarının olumlu veya olumsuz etkileri ilerleyen dönemlerde yapılacak retrospektif çalışma ve analizler ile netlik kazanacak ve onkolojideki günlük pratiğimizi etkileyecek sonuçları ihtimal dahilindedir. Etkin bir tedavi yöntemi veya aşılama oranı ile COVİD-19 salgını kontrol altına alınmadığı sürece onkoloji pratiğimizi etkilemeye ve değiştirmeye devam edecektir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of ConflictingInterests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. NHS, "NHS COVID-19 Daily Deaths," 2020. [Online]. Available: https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/covid-19-daily-deaths/.[Accessed: 28-Jun-2020].

2. 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 Apr 7; 323: 1239-42.

3. https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2021-a-visual-summary.

4. IQVIA. Shifts in healthcare demand, delivery and care during the COVID-19 era (2020).www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/covid-19/shif ts-in-healthcare-demand-delivery-and-care-during-the-covid-19-era.

5. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A

Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov. 2020 Jun; 10: 783-91.

6. Yu, J., Ouyang, W., Chua, M. L., ve Xie, C. (2020). SARSCoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. medRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.02.22.2 0025320.

7. Liang W, guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020; 21: 335- 7.

8. Zhang H, Han H, He T, et.al. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19–Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 113, Issue 4, April 2021, Pages 371–80.

9. Bakouny Z, Paciotti M, Schmidt AL, et al. Cancer Screening Tests and Cancer Diagnoses During the COVID-19 Pandemic. JAMA Oncol. 2021; 7: 458–60.

10. Saini Ks, de las heras B, de Castro j, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. The Lancet haematology. 2020.

11. European Society of Medical Oncology (ESMO). Cancer Patient Management During The COVID-19 Pandemic. Available at https://www. esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic. Accessed April 10, 2020.

12. Kutikov A, Weinberg Ds, Edelman mj, et al. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. Annals of internal medicine. 2020.

13. Steele TA. Chemotherapy-induced immunosuppression and reconstitution of immune function. Leuk Res. 2002; 26: 411-4.

14. Lee LYW, Cazier JB, Angelis V, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1919–26.

15. Oruç Z, Ebinç S, Kalkan Z, et al. COVID-19 infection in cancer patients: the effect of Hepatitis B immunization, Medical Research Journal 2021; 6: 86-93. DOI: 10.5603/MRJ.a2021.0018

16. Russell B, moss C, george g, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. Ecancermedicalscience. 2020; 14: 1022.

17. Cancer Patient management During The COVID-19 Pandemic. Esmo guidelines. https://wwwesmoorg/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic accessed 14052020.

18. American Society of Clinical Oncology (2020). ASCO Coronavirus Resources, COVID-19 Patient Care Information, Cancer Treatment & Supportive Care. Erişim adresi (18.08.2020): https://www.asco.org/asco-coronavirusresources/care-individuals-cancer-during-covid-19/cancertreatment-supportive-care.

19. Uptodate. Coronavirus disease 2019 (COVID19): Cancer care during the pandemic. https://wwwuptodatecom/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-cancer-careduring-the-pandemic#H222948917 accessed on 14052020.

20. Zou W. Immunosuppressive networks in the tumour environment and their therapeutic relevance. Nat Rev Cancer. 2005; 5: 263-74-10.

21. Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. World J Clin Oncol. 2017; 8: 37-53.

22. Gambichler T, Reuther J, Scheel CH, et al. . On the use of immune checkpoint inhibitors in patients with viral infections including COVID-19. J Immunother Cancer 2020; 8: e001145. 10.1136/jitc-2020-001145.

23. Yekedüz E, Utkan G, Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. Eur J Cancer 2020; 141: 92–104.

24. Short-Term Recommendations for non-Small Cell Lung Cancer Management During the COVID-19 Pandemic. nCCn, Version 1 (4/13/2020.

25. Novello S, Camps C, grossi F, et al. Phase II study of sunitinib in patients with non-small cell lung cancer and irradiated brain metastases. J Thorac Oncol. 2011; 6: 1260-6.

26. Leonetti A, Facchinetti F, zielli T, Brianti E, Tieso M. COVID-19 in lung cancer patients receiving

ALK/ROS1 inhibitors. Eur J Cancer. 2020; 132: 122-4.

27. https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patientmanagement-during-the-covid-19-pandemic/breastcancer-in-the-covid-19-era.

28. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon kontorlonlemleri/COVID19 KanserHastalariTaniVeTedaviMerkezlerindeAlinmasiGerekenEnfeksiyonKontrolOnlemleri.pdf.

29. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An EsTRO-AsTRO consensus statement. Radiotherapy and oncology: journal of the European society for Therapeutic Radiology and Oncology.2020.

30. Hamdy FC, Donovan Jl, lane JA, et al. 10- Year Outcomes after Monitoring, surgery, or Radiotherapy for localized Prostate Cancer. The new England journal of medicine. 2016; 375: 1415-24.

31. Kneebone A, Fraser-Browne C, Delprado W, et al. A Phase III Multi-Centre Randomised Trial comparing adjuvant versus early salvage Radiotherapy following a Radical Prostatectomy: Results of the TROG 08.03 and AnZUP "RAVEs" Trial. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 09/01 2019; 105: s37-s8.

32. Achard V, Tsoutsou P, Zilli T. Radiotherapy in the time of the Coronavirus pandemic: when less is better. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2020.

33. WHO. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. Accessed May 21, 2021. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.

34. SINOVAC. Summary of Clinical Trial Data of Sinovac's COVID-19 Vaccine (CoronaVac®)-SINOVAC - Supply Vaccines to Eliminate Human Diseases. Accessed May 21, 2021. http://www.sinovac.com/?optionid=754&auto_id=927.

35. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383: 2603-2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577.

36. GOV.UK. COVID-19 vaccines (Pfizer/BioNTech and COVID-19 Vaccine AstraZeneca): current advice - GOV.UK. Accessed May 21, 2021. https://www.gov.uk/drug-safety-update/covid-19-vaccines-pfizer-slash-biontech-and-covid-19-vaccine-astrazeneca-current-advice.

37. Network. NCC. Recommendations of the NCCN COVID-19 vaccination advisory committee. 2021 [updated Accessed March 24, 2021. Available from: https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/2021_covid19_vaccination_guidance_v3-0.pdf?sfvrsn=b483da2b_60.

38. Solodky ML, Galvez C, Russias B, Detourbet P, N'Guyen-Bonin V, Herr AL, et al. Lower detection rates of SARS-COV2 antibodies in cancer patients versus health care workers after symptomatic COVID-19. Ann Oncol. 2020; 31: 1087-8.

39. Ribas, A. et al. Priority COVID-19 vaccination for patients with cancer while vaccine supply is limited. Cancer Discov. 11, 233–236 (2020)., Ong, M. B. H. Cancer groups urge CDC to prioritize cancer patients for COVID19vaccination. CancerLetter https://cancerletter.com/articles/20210108_2/ (2021).

40. Baden LR, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021; 384: 403-16.