

16. Bölüm

COVID-19 PANDEMİSİ VE İMMÜNOTERAPİ

Muhammed Ali KAYPAK¹

GİRİŞ

İlk olarak 2019’un sonunda Çin’in Wuhan şehrinde ortaya çıkıp tüm dünyaya yayılan şiddetli pnömoni salgını tanımlandı. Bunun üzerine Dünya Sağlık Örgütü 11 mart 2020 tarihinde pandemi ilan etti. Pandemiye koronavirüs hastalığı 2019’un (COVID-19) sorumlu ajanı olarak tanımlanan “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)” neden olmaktadır(1). COVID-19 halen küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kanser hastaları sistemik immünsüpresif durumları nedeniyle enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Bununla birlikte kanser hastalarının rutin tedavi ve muayeneleri için sık hastane başvurusu yüksek COVID-19’a yakalanma riskini beraberinde getirir. Pandemi sürecinde onkoloji pratiğindeki kilit soru anti kanser tedavilerinin COVID-19 hastalığının şiddetini ve mortalitesini etkileyip etkilemediğidir. Bu belirsizlik ortamında hem onkologlar hem de kanser hastaları eş zamanlı stres ve korku içerisindeyler. İmmün kontrol noktası inhibitörleri (İKNİ), sağkalım sonuçlarında anlamlı iyileşme ve tolere edilebilir toksisite profilleri ile çok sayıda malignitenin prognozunu önemli oranda değiştirmesi ve kemoterapi veya hedefe yönelik tedavi alan kanser hastalarına göre farklı immünolojik durum oluşturması nedeniyle kanser hastaları içinde ayrı değerlendirilmesi gereken bir grubu oluşturmaktadır.

¹ Uzm. Dr. Muhammed Ali KAYPAK, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar AD., m.alikypk@gmail.com

sürecinde COVID-19'a yönelik birçok aşı kullanılabilir hale gelmiştir. İKNI ile tedavi edilen kanser hastalarında aşı uygulaması, tedavi ile ilişkili advers olayların yanlış değerlendirilebilmesi ve tedavi planının etkilenebilmesi nedeniyle İKNI tedavisinden 24-48 saat önce yapılmasından kaçınılmalıdır(45).

SONUÇ

Kanser hastaları enfeksiyonlara oldukça hassas bir grubu oluşturmaktadır. Maalesef ki bu özel grubun pandemi sürecinde nasıl yönetileceği konusunda bilgilerimiz halen yeterli düzeyde değildir. Bu sebeple medikal onkologlar COVID-19 riski ile hastalara etkili bir tedavi sağlama arasında ikilem yaşamaktadır. COVID-19 pandemisinde immünoterapi alan kanser hastaları, hedefe yönelik tedavi veya kemoterapi alan hastalarla karşılaştırıldığında farklı immünolojik durum içerdiğinden, bu grup kanser hastalarında alınacak klinik kararlar diğer kanser hastalarındaki genellemelerden kaçınılarak alınması gerekmektedir. Pandemi'nin ne kadar daha süreceği halen tahmin edilemediğinden, COVID-19 salgının ortasında bile potansiyel olarak etkili ve iyi tolere edilen bu grup ilaçlardan medikal onkolog uzaklaşmamalıdır. Bu durum özellikle İKNI tedavilerine yüksek yanıt oranları olan renal hücreli karsinom veya melanom gibi malignitelerin özellikle adjuvan tedavileri gibi küratif amaçlı kullanımlarında daha geçerlidir.

KAYNAKLAR

1. Chan, J.F.-W.; Yuan, S.; Kok, K.-H.; To, K.K.-W.; Chu, H.; Yang, J.; Xing, F.; Liu, J.; Yip, C.C.-Y.; Poon, R.W.-S.; et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet* 2020, 395, 514–523.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061.
4. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7:CD013665.
5. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:425.
6. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
7. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; 17:e1003321.
8. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells. *Immunol Rev* 2014; 259:245.
9. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. Therapeutic potential and challenges of natural

- killer cells in treatment of solid tumors. *Front Immunol* 2015; 6:202.
10. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, et al. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol* 2014; 5:276.
 11. Hennecke J, Wiley DC. T cell receptor-MHC interactions up close. *Cell* 2001; 104:1.
 12. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol* 2011; 12:492.
 13. Boussiotis VA. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *N Engl J Med*. 2016;375:1767-1778.
 14. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439:682-687.
 15. Aslan G., Tumor İmmünolojisi, *Türk. J. Immunol.*, 15(1), 7-13, 2010.
 16. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331:1565.
 17. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015; 35 Suppl:S185.
 18. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget* 2015; 6:9669.
 19. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017;81:116-129.
 20. Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:29-39.
 21. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26:2375.
 22. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018; 4:1721.
 23. Owen CN, Bai X, Quah T, et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol* 2021; 32:917.
 24. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:709.
 25. Shah NJ, Al-Shbool G, Blackburn M, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer patients with HIV, hepatitis B, or hepatitis C viral infection. *J Immunother Cancer* 2019;7:353.
 26. Jang S, Venna S, Antitumor Venna S. Antitumor and anti-hepatitis C viral response after administration of the Anti-Programmed death 1 antibody pembrolizumab. *J Oncol Pract* 2017;13:462-4.
 27. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignano P' et al. Influenza vaccine indication during therapy with immune checkpoint inhibitors: atransversal challenge. The INVIDIa study. *Immunotherapy*. 10(14), 1229-1239 (2018).
 28. Bersanelli M, Scala S, Affanni P et al. Immunological insights on influenza infection and vaccination during immune checkpoint blockade in cancer patients. *Immunotherapy* 12(2), 105-110 (2020).
 29. Rossi E, Schinzari G, Tortora G. Pneumonitis from immune checkpoint inhibitors and COVID-19: current concern in cancer treatment. *J Immunother Cancer* 2020;8.
 30. Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 4, 1721-1728 (2018).
 31. Rotz SJ, Leino D, Szabo S, Mangino JL, Turpin BK, Pressey JG. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD-1-directed therapy. *Pediatr. Blood Cancer* 64, 12 (2017).
 32. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 36(0), E005 (2020).
 33. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respira-

- tory distress syndrome. *Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X (2020)
34. Lee, L.Y.; Cazier, J.-B.; Starkey, T.; Turnbull, C.; UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team; Kerr, R.; Middleton, G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet* 2020, 395, 1919–1926.
 35. 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.
 36. Robilotti, E.V.; Babady, N.E.; Mead, P.A.; Rolling, T.; Perez-Johnston, R.; Bernardes, M.; Bogler, Y.; Caldararo, M.; Figueroa, C.J.; Glickman, M.S.; et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat. Med.* 2020.
 37. Souza, I.L.; Fernandes, Í.; Taranto, P.; Buzaid, A.C.; Schvartsman, G. Immune-related pneumonitis with nivolumab and ipilimumab during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Eur. J. Cancer* 2020, 135, 147–149.
 38. Di Giacomo, A.M.; Gambale, E.; Monterisi, S.; Valente, M.; Maio, M. SARS-COV-2 infection in patients with cancer undergoing checkpoint blockade: Clinical course and outcome. *Eur. J. Cancer* 2020, 133, 1–3.
 39. Whisenant et. al. TERA-VOLT: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration. *Lancet Oncology*. 2020 July; 21(7):914-922.
 40. Burki, T.K. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 629–630.
 41. Hanna, T.P.; Evans, G.A.; Booth, C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: Prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020, 17, 268–270.
 42. van de Haar, J.; Hoes, L.R.; Coles, C.E.; Seamon, K.; Fröhling, S.; Jäger, D.; Valenza, F.; de Braud, F.; De Petris, L.; Bergh, J.; et al. Caring for patients with cancer in the COVID-19 era. *Nat. Med.* 2020, 26, 665–671.
 43. Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):629-30.
 44. ASCO Special report: Guide to cancer care delivery during the COVID-19 pandemic. May 19, 2020.
 45. Wadman M. Public needs to PreP for vaccine side effects. *Science* 2020;370:1022.