

17. Bölüm

MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER VE COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE KULLANIMLARI

Elvina ALMURADOVA¹

GİRİŞ

COVID-19 pandemisi değişen ştamları ve mutasyona uğramış varyantları ile tüm dünya için tehlike arz etmeye devam ediyor. Bu pandemi özellikle de kanser hastaları gibi kırılabilir kişileri daha fazla oranda etkilemektedir. Çeşitli çalışmalarda kanser tanılı hastalarda hastalık daha semptomatik seyrederek, COVID-19 ilişkili akut respirator sendromun daha fazla oranda görüldüğü bildirilmiştir (1). Kanser hastaları tanılarını gereği immünyüpresif kişiler olarak kabul edilirler. Ancak kemoterapi ve radyoterapi gibi verilen çeşitli myelosüpresif tedaviler bu immünyüpresyonu daha fazla oranda artırmaktadır. Tüm bunlar birlikte COVID-19 enfeksiyonu sırasında kanser hastalarında septik şok, myokardit, ARDS gibi tabloların daha çok görülmesine neden olmaktadır (2).

Bu dönemde hem onkologlar, hem de kanser hastaları için COVID-19 riski ile kendi hastalıklarının ilerlemesi riski arasında ciddi bir dilemma oluştu. Onkoloji hastalarının riskli hasta grubunda olması her iki tarafı tedaviye devam etmekle ilgili korkuya sürükledi. Ancak kanser gibi ölümcül bir hastalık tedavisiz bırakılamaz ve ertelenemezdi. Tüm bu faktörler kanser organizasyonları tarafından yeni düzenlemelerin oluşturulmasıyla sonuçlandı. ESMO (Avrupa Onkoloji Cemiyeti), ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği) ve NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) gibi onkologların en çok müracaat ettiği kaynaklar yeni klavuzlar yayınladılar (3-5). Bu kaynaklarda neoadjuvan, adjuvan, palyatif tedavi alan hastalara yaklaşım ile ilgili ayrı-ayrılıkta maddeler mevcuttu (3-5).

¹ Uzm. Dr. Elvina ALMURADOVA, Tınaztepe Galen Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü
elvinaalmuradova@yahoo.com.tr

PARP İnhibitörleri

PARP enzimleri (PARP1 ve 2), DNA tek zincirinin kırıklarına cevap olarak baz eksizyon ve onarımı yapan ve böylece replikasyonun onarılarak devam etmesini sağlayan enzimlerdir (59). Ayrıca durmuş olan DNA replikasyon çatalının yeniden başlatılmasında ve BRCA1/BRCA2 ile ilişkili homolog rekombinasyonda rolü var. PARP enzim inhibitörleri (PARPi) DNA onarım yolları bozulmuş meme, over, pankreas, prostat kanseri tanılı hastalarda tek ajan olarak veya DNA hasarına neden olan sitotoksik ajan ile kombine kullanılabiliyor (60). Poli ADP riboz polimeraz (PARP) inhibitörü şansı için BRCA 1-2 testlerine bu salgın döneminde de önem verilmelidir. PARP inhibitörü kullanımı ile hem hastane ziyaretleri kısaltılabilir, hem de kemoterapi sayısı 4 küre düşürülebilir, ayrıca kısa dönem nüksleri de azaltacağı için hastanın ikinci hat kemoterapi ihtiyacını azaltabilmektedir. BRCA mutasyonu olan ve platin bazlı tedavi alamayacak yeni tanı hastalar PARP inhibitörleri ile de alternatif olarak tedavi edilebilir (61).

SONUÇ

Kanser halen dünyadaki ölümlerin en sık ikinci nedenidir. Bu hastalık COVID-19 nedeniyle ensık etkilenen hastalıklardandır. Pandemiyle birlikte kansere bağlı mortalitenin artacağı tahmin edilmektedir. Bu sağlık sistemindeki aksaması, COVID-19 korkusu nedeniyle hastane

başvurularının azalması, rutin tarama testlerinin iptali nedeniyledir. Bu nedenle biz onkologlar hastalarımızı bu enfeksiyon riskinden korumakla beraber, olabildiğince tedavilerinin aksamayarak, devam edilmesi için onlara motivasyon kaynağı da olmalıyız. Bunun için de kar/zarar oranı birçok faktöre göre iyi hesap edilerek hasta yaklaşımı, tedavi seçimi ve devamı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Liang, W., Guan, W., Chen, R., et al. 2020. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, 21(3), pp.335-337.
2. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020; CD-20-0422
3. Esmo.org. 2021. COVID-19 and Cancer. [online] Available at: <<https://www.esmo.org/COVID-19-and-cancer>> [Accessed 1 September 2021].
4. 2021. [online] Available at: <<https://www.asco.org/practice-policy/policy-issues-statements/asco-in-action/COVID-19-guidance-seven-translations>> [Accessed 1 September 2021].
5. NCCN. 2021. COVID-19 Resources. [online] Available at: <<https://www.nccn.org/COVID-19/>> [Accessed 1 September 2021].
6. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1320-1335. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.010.

7. Blidner, A., Choi, J. and Cooksley, T. Et all, 2020. Cancer immunotherapy-related adverse events: causes and challenges. *Supportive Care in Cancer*, 28(12), pp.6111-6117.
8. Schönrich G, Raftery MJ. The PD-1/PD-L1axis and virus infections: a delicate balance. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:207.
9. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11.
10. Whitfield SJC, Taylor C, Risdall JE, et al. Interference of the T cell and antigen-presenting cell costimulatory pathway using CTLA4-Ig (abatacept) prevents staphylococcal enterotoxin B pathology. *J Immunol* 2017;198:3989–98.
11. Elmas ÖF, Demirbaş A, Düzayak S, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Melanoma and COVID-19: A narrative review focused on treatment. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14101. doi: 10.1111/dth.14101.
12. Derosa, L., Melenotte, C., Griscelli, F. et al. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Cancer* 1, 946–964 (2020). <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00122-3>
13. Chen R, Peng PC, Wen B, et al. Anti-Programmed Cell Death (PD)-1 Immunotherapy for Malignant Tumor: A Systematic Review and Meta Analysis. *Translational Oncology*. 2016 Feb;9(1):32-40. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.11.010.
14. Sehgal K, Costa DB, Rangachari D. Extended-Interval Dosing Strategy of Immune Checkpoint Inhibitors in Lung Cancer: Will it Outlast the COVID-19 Pandemic? *Front Oncol*. 2020 Jun 23;10:1193. doi: 10.3389/fonc.2020.01193.
15. Kanjanapan, Y. and Yip, D., 2021. Considerations for cancer immunotherapy during the COVID -19 pandemic.
16. Chee Khoon Lee, Chris Brown, Richard J. Et all. Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival: A Meta-Analysis, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 105, Issue 9, 1 May 2013; 595–605
17. Xu R, Zhu J. Comment on: Pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor: Meta-analysis of 153 cohorts with 15,713 patients: Meta-analysis of incidence and risk factors of EGFR-TKI pneumonitis in NSCLC. *Lung Cancer*. 2019 Jan;127:167. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.09.018.
18. Dingemans AC, Soo RA, Jazieh AR, et all. Treatment Guidance for Patients With Lung Cancer During the Coronavirus 2019 Pandemic. *J Thorac Oncol*. 2020 Jul;15(7):1119-1136. doi: 10.1016/j.jtho.2020.05.001.
19. Chang HL, Chen YH, Taiwan HC, Yang CJ. EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Interstitial Lung Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Thorac Oncol*. 2020 Aug;15(8):129-e131. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.029.
20. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste et all ;FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
21. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, et all. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 20;35(12):1288-1296. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
22. Wu YL, Herbst RS, Mann H, Rukazenkov Y, Marotti M, Tsuboi M. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer*. 2018 Jul;19(4):e533-e536. doi: 10.1016/j.clc.2018.04.004.
23. Park SJ, Kim HT, Lee DH, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer* 2012; 77:556-60.
24. Hoffknecht, P., Tufman, A., Wehler, T et all. 2015. Efficacy of the Irreversible ErbB Family Blocker Afatinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-Pretreated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases or Leptome-

- ningeal Disease. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(1), pp.156-163.
25. GÜVEN MERT A, DEMİR G. (2020) COVID-19 pandemisinde akciğer kanserine yaklaşım. Yalçın Özet A, Kanser ve COVID-19 Pandemisi (s.154-163). Ankara: Türkiye Klinikleri
 26. Cheung, Patrick. "Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer." *The British journal of radiology* vol. 89,1066 (2016): 20160251. doi:10.1259/bjr.20160251
 27. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018 Apr;9(4):423-430. doi: 10.1111/1759-7714.12613.
 28. Peters s, Camidge DR, shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-Positive Non-small-Cell lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
 29. Zhang H, Xie C, Huang Y. Treatment and Outcome of a Patient With lung Cancer Infected With severe Acute Respiratory syndrome Coronavirus-2. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5):e63-e4.
 30. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Jul 29;333(2):328-35. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.132.
 31. Frezzetti D, Gallo M, Maiello MR, et all.VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2017 Oct;21(10):959-966. doi: 10.1080/14728222.2017.1371137.
 32. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169-182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
 33. Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C, et all. Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 1;117(35):21598-21608. doi: 10.1073/pnas.2008112117.
 34. Pignata S, C Cecere S, Du Bois A, et all. Treatment of recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2017 Nov 1;28(suppl_8): viii51-viii56. doi: 10.1093/annonc/mdx441.
 35. Ferrari SM, Centanni M, Virili C, Miccoli M, Ferrari P, Ruffilli I, Ragusa F, Antonelli A, Fallahi P. Sunitinib in the Treatment of Thyroid Cancer. *Curr Med Chem*. 2019;26(6):963-972. doi: 10.2174/0929867324666171006165942.
 36. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et all. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 9; 3:17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9.
 37. Pang, J., Xu, F., Aondio, G., Li, Y., Fumagalli, A et all. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe COVID-19. *Nature Communications*, 12 (814) (2021).
 38. Liu, Y., Cox, S. R., Morita, T. & Kourembanas, S. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer. *Circ. Res*. 77, 638–643 (1995).
 39. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular [COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020 Oct-Dec;37(4):176-180. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2020.06.003.
 40. Fahad Ullah M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1152:51-64. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6_4. PMID: 31456179.
 41. Di Oto E, Brandes AA, Cucchi MC, Foschini MP. Prognostic impact of HER-2 Subclonal Amplification in breast cancer. *Virchows Arch*. 2017 Sep;471(3):313-319. doi: 10.1007/s00428-017-2151-x.
 42. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et all. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383.
 43. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, et all. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1630-1640. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
 44. Swain SM, Miles D, Kim SB, et all CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results

- from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):519-530. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
45. Waisberg F, Enrico D, Angel M, Chacón M. Cancer Treatment Adaptations in the COVID-19 Era. *JCO Oncol Pract.* 2020 Jun;16(6):305-307. doi: 10.1200/OP.20.00218. Epub 2020 Apr 23.
 46. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Jun 29;393(10191):2599-2612. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30650-6.
 47. Heo YA, Syed YY. Subcutaneous Trastuzumab: A Review in HER2-Positive Breast Cancer. *Target Oncol.* 2019 Dec;14(6):749-758. doi: 10.1007/s11523-019-00684-y.
 48. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Sep 3;10:1758835918793326. doi: 10.1177/1758835918793326. Erratum in: *Ther Adv Med Oncol.* 2018 Dec 03;10:1758835918810116.
 49. COVID-19 Pandemic Breast Cancer Consortium. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. American College of Surgeons. 2020.
 50. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patientmanagement-during-the-COVID-19-pandemic/breastcancer-in-the-COVID-19-era>.
 51. Moftakhar B, Lekkala M, Strawderman M, et al. Impact of early dose intensity reduction of Palbociclib on clinical outcomes in patients with hormone-receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Sep;183(2):411-418. doi: 10.1007/s10549-020-05793-
 52. Aapro M, Andre F, Blackwell K, et al. Adverse event management in patients with advanced cancer receiving oral everolimus: focus on breast cancer. *Ann Oncol.* 2014 Apr;25(4):763-773. doi: 10.1093/annonc/mdu021.
 53. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002 Jun 27;417(6892):949-54. doi: 10.1038/nature00766.
 54. Facchinetti F, Lacroix L, Mezquita L et al. Molecular mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors in BRAFV600E non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2020 Jun;132:211-223. doi: 10.1016/j.ejca.2020.03.025.
 55. Quaglino, P, Fava, P. and Brizio, M. et al. 2021. Anti-BRAF/anti-MEK targeted therapies for metastatic melanoma patients during the COVID-19 outbreak: experience from an Italian skin cancer unit. *Future Oncology*, 17(7), pp.759-761.
 56. Cai Y, Liu Y, Zhang X. Suppression of coronavirus replication by inhibition of the MEK signaling pathway. *J. Virol.* 81(2), 446-456
 57. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;119:97-106. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.016.
 58. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
 59. Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 20;38(30):3468-3493. doi: 10.1200/JCO.20.01924.
 60. Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer.* 2018 Jun 15;124(12):2498-2506. doi: 10.1002/cncr.31307.