

COVID-19 VE KANSER

Emre ÇAKIR¹
Cemil BİLİR²

GİRİŞ

Ciddi akut respirator sendrom koronavirüs-2(-SARS-CoV-2), koronavirüslerin 2002'deki SARS-CoV ve 2012'deki orta doğu respirator sendrom koronavirüsünden (MERS-COV) sonraki üçüncü büyük salgındır. İlk olarak Wuhan' da bilinmeyen etyolojili pnömoni vakalarıyla ortaya çıkmıştır[1]. Hastalığın ciddiyeti asemptomatikten akut respirator distres sendromuna kadar uzanmaktadır. Hastalığın şu anki yönetim stratejileri önleyici tedbirler ve destek tedavilerini içermektedir[2].

Kanser hastaları COVID-19 için riskli hastalar grubundadır[3,4]. Kanser hastalarıyla ilgilenen sağlık profesyonelleri hastaları COVID-19 ve kanser tedavisinin riskleri ve yararları konusunda sürekli olarak değerlendirmelidir[5].

Sars-cov-2 ve kanser biyolojisi arasındaki etkileşim

Şu anki kanıtlar kanser hastalarının SARS-CoV-2 ile enfekte olmaya, daha ciddi enfeksiyon

geçirmeye ve daha fazla ölüm riskine sahip olduklarına işaret etmektedir[6-7-8]. Tersine belirli anti-neoplastik hormonal tedavilerin SARS-Cov-2'ye karşı koruyucu olabileceği ortaya atılmıştır[9]. COVID-19 ve kanser arasındaki etkileşim potansiyel biyolojik mekanizmaların tartışılması gerektiğine işaret eder.

Artmış ACE-2 ekspresyonu ve kanser

Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) enzimi kan basıncından sorumlu Anjiyotensin-2'nin oluşumunda rol alan hücre membranına bağlı bir enzimdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda temel rolü olan akciğerdeki ACE-2 ekspresyonu yaşla beraber artar[10]. Kanser hastalarının normal hasta popülasyonuna göre daha yaşlı olması kötü klinik gidişatla ilişkili olabilir. Bununla birlikte akciğerdeki ACE-2 ile yaş arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmemiştir; bazılarında ise ters bir ilişki gösterilmiştir[11].

¹ Uzm.Dr, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı., doktoremrecakir@gmail.com

² Prof.Dr. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, cebilir@yahoo.com

ulaşımın siyah hastalarda kısıtlı olmasıdır [48]. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kanserli COVID-19 hastalarında erkek cinsiyet, ileri yaş, komorbiditeler (kardiyovasküler ve respiratuar), kötü performans durumu benzer bir şekilde kötü gidişatla ilişkilidir. Bunların birçoğu da kanser hastalığının doğal gidişatına bağlı olarak hastalarda mevcuttur.

Genel olarak özetlemek gerekirse, kanser hastaları pandemi döneminde zamanında tanı almalı, değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu hastaları yönetmek için 'European Society of Medical Oncology' (ESMO), 'American Society of Clinical Oncology' ve 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN) COVID-19'un negatif etkilerini hafifletmek için klavuzlar yayınlamışlardır [49-51]. Bu klavuzlar hastayı 'Ontario Healthy Cancer Care Ontario Center' kriterlerine göre tedavi gerekliliği açısından yüksek, orta ve düşük gruplara ayırmıştır. Bu gruplara göre hastalar yönetilmelidir.

Kötü Prognoz için biyobelirteçler

Klinik faktörlere ek olarak COVID-19 gelişen hastaların sonuçlarının prediksyonu laboratuvar çalışmaları ve biyobelirteçler geliştirilebilir. Örneğin; bir çalışmada IL-6 ve TNF α başka klinik özelliklerden bağımsız olarak kötü gidişatı predikte edebileceği bulunmuş[52]. Diğer potansiyel biyobelirteçler ise; nötrofil miktarı, platelet miktarı, lenfosit miktarı, C-reaktif protein (CRP) ve serum kreatinin içeriği [53].

Sonuç

COVID-19 pandemisi klinisyenler ve araştırmacıların yanı sıra kanser hastalarına zorlukla sonuçlanmıştır. Kanser bakımında bozulmayı minimize etmek ve kanserli hastaları daha iyi yönetebilmek için COVID-19 ve kanser ile ilgili çalışmaların planlanması çok önemlidir. Kötü prognozun altındaki mekanizma halen anlaşılammıştır. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır. COVID-19 pandemisi döneminde hasta yönetimi bireyselleştirilmelidir. Takipli hastalarda semptom yok-

sa takipleri ertelenmelidir. Tedaviden ciddi yanıt alacağımız hastaların tedavileri ve lokal ileri kanser türleri için eksiksiz tedaviler (cerrahi ve radyoterapi) ertelenmemelidir. Bu tarz ertelenen her tedavi hastalarda mortalite ve morbidite artışıyla sonuçlanacaktır.

Akılda kalması gerekenler

- COVID-19 döneminde kanser tedavileri ciddi şekilde aksamaktadır.
- Onkolojik ameliyatlara ve definitif tedaviler mümkün olduğunca ertelenmemelidir.
- Belirgin yanıt elde edebileceğimiz kemoterapi rejimleri ertelenmemelidir.
- Hastalar mümkün olduğunda oral tedavilere yönlendirilmelidir.
- Uygun olan hastalar bu dönemde teletıp vasıtasıyla yönetilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kramer MUG, Khan K. Et al. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;27.
2. Chavez S, Long B, Koymann A, Liang SY. Coronavirus disease (COVID-19): a primer for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2020.
3. Garassino, M.C., Whisenant, J.G., Huang, L.C., Trama, A., Torri, V., Agustoni, F. Et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 21, 914-922. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30314-4)
4. Kuderer, N.M., Choueiri, T.K., Shah, D.P., Shyr, Y., Rubinstein, S.M., Rivera, D.R., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 395, 1907-1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
5. Schrag, D., Hershman, D.L., Basch, E., 2020. Oncology Practice during the COVID-19 Pandemic. *JAMA- J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6236>
6. Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-)
7. Rogado, J., Obispo, B., Pangua, C., Serrano-Montero, G., Martín Marino, A., Pérez-Pérez, M. Et al.

- COVID-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid. *Clin. Transl. Oncol.* <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02381-z>
8. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C.E., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
 9. Stopsack, K.H., Mucci, L.A., Antonarakis, E.S., Nelson, P.S., Kantoff, P.W., 2020. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov.* 10, 779–782. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451>
 10. Jiawei Chen , Quanlong Jiang , Xian Xia , Kangping Liu , Zhengqing Yu , Wanyu Tao et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell* 2020 Jul;19(7): e13168. Doi: 10.1111/acel.13168. Epub 2020 Jun19
 11. Boeshaghi, A.S., Pachter, L., 2020. Decrease in ACE2 mRNA expression in aged Mouse lung. *bioRxiv* 2020.04.02.021451. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.021451>
 12. Lucas, J.M., Heinlein, C., Kim, T., Hernandez, S.A., Malik, M.S., True, L.D., et al. 2014. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promote prostate cancer metastasis. *Cancer Discov.* 4, 1310–1325. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1010>
 13. Mehdi Baratchian,1 Jeffrey M. McManus,1 Mike Berk,1 Fumihiko Nakamura,1 Sanjay Mukhopadhyay,2 Weiling Xu, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation *bioRxiv*. Preprint. 2020 Oct doi: 10.1101/2020.04.21.051201.
 14. Montopoli, M., Zumerle, S., Vettor, R., Rugge, M., Zorzi, M., Catapano, C et al. 2020. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N:4532). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
 15. Richard S. Hotchkiss, M.D., and Steven M. Opal, M.D. March 26, 2020. Activating Immunity to Fight a Foe — A New Path: *N Engl J Med* 2020; 382:1270-1272 DOI: 10.1056/NEJMcibr1917242
 16. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27:1451–4.
 17. Fung, M., Babik, J.M., 2020. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin. Infect. Dis.* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863>
 18. Mangalmurti, N., Hunter, C.A., 2020. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>
 19. Garvin, M.R., Alvarez, C., Miller, J.I., Prates, E.T., Walker, A.M., Amos, B.K., Mast, A.E, Justice, A., Aronow, B., Jacobson, D., 2020. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 9. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
 20. Swann, J.B., Smyth, M.J., 2007. Immune surveillance of tumors. *J. Clin. Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI31405>
 21. Coussens, L.M., Werb, Z., 2002. Inflammation and cancer. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
 22. Postow, M.A., Sidlow, R., Hellmann, M.D., 2018. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 378, 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1703481>
 23. Robilotti, E. V., Babady, N.E., Mead, P.A., Rolling, T., Perez-Johnston, R, Bernardes, M., et al, 2020. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat. Med.* 26, 1218–1223. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0o>,
 24. Luo, Jia, Rizvi, H., Egger, J. V., Preeshagul, I.R., Wolchok, J.D., Hellmann, M.D., 2020. Impact of PD-1 Blockade on Severity of COVID-19 in Patients with Lung Cancers. *Cancer Discov.* <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0596>
 25. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., et al; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574–1581. Doi:10.1001/jama.2020.5394
 26. Argenzian, M.G., Bruc, S.L., Slate, C.L., Tia, J.R., Baldwi, M.R., Barr, R.G., et al., 2020. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ* 369. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
 27. Dai, M., Liu, D., Liu, M., Zhou, F., Li, G., Chen, Z., et al 2020. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 10, 783. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
 28. Mehta, V., Goel, S., Kabarriti, R., Cole, D., Goldfinger, M., Acuna-Villaorduna, A. Et al. 2020. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* 10, 935–941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>

29. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., et al, 2020. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA- J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
30. Mallett S, Allen AJ, Graziadio S, Taylor SA, Sakai NS Green K. et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. *BMC Med* 2020; 18:346
31. Connors, J. M. & Levy, J. H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1559–1561 (2020)
32. Klok, F.A., Kruip, M.J.H.A., van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D.A.M.P.J., Kant, K.M., et al, 2020. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 191, 145. <https://doi.org/10.1016/j.throm-res.2020.04.013>
33. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., Moch, H., 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
34. Lee, A.Y.Y., 2003. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation* 107, 171–21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>
35. Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res.* 2013;131(Suppl 1): S59 S62.
36. Moll M, Zon RL, Sylvester KW, Chen EC, Cheng V, Connell NT, et al. VTE in ICU patients with COVID-19. *Chest.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.031>.
37. Patel P, Patel P, Bhatt M, Braun C, Begum H, Nieuwlaat R et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes in patients with suspected deep vein thrombosis. *Blood Adv* 2020; 4:2779-88. [10.1182/bloodadvances.2020001558](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001558)
38. Flodgren, G., Rachas, A., Farmer, A.J., Inzitari, M., Shepperd, S., 2015. Interactive telemedicine: Effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002098.pub2>
39. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, H. Juliette T. Unwin, Thomas A. Mellan, Helen Coupland et al. Estimating the effects of nonpharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature.* Published online June 8, 2020. [doi:10.1038/s41586-020-2405-7](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7)
40. Maringe, C., Spicer, J., Morris, M., Purushotham, A., Nolte, E., Sullivan, R et al., 2020. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 0. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
41. Sud, A., Jones, M.E., Broggio, J., Loveday, C., Torr, B., Garrett, A., et al. 2020. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann. Oncol.* <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.009>
42. Xie C, Wang X, Liu H, Bao Z, Yu J, Zhong Y, et al. Outcomes in radiotherapy-treated patients with cancer during the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020; e202783.
43. Rubinstein, S.M., Warner, J.L., 2020. COVID-19 and haematological malignancy: navigating a narrow strait. *Lancet Haematol.* 0. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30252-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30252-0)
44. Pinato DJ, Lee AJX, Biello F, Segui E, Aguilar-Company J, Carbo A et al. Presenting features and early mortality from SARS-CoV-2 infection in cancer patients during the initial stage of the COVID-19 pandemic in Europe. *Cancers (Basel)* 2020;12(7): E1841. <https://doi.org/10.3390/cancers12071841>. Published 2020 Jul 8.
45. Tian, J., Yuan, X., Xiao, J., Zhong, Q., Yang, C., Liu, B., et al 2020. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 21, 893–903. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30309-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0)
46. Yancy, C.W., 2020. COVID-19 and African Americans. *JAMA- J. Am. Med. Assoc.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6548>
47. Rivera, D.R., Peters, S., Panagiotou, O.A., Shah, D.P., Kuderer, N.M., Hsu, C.-Y, et al, 2020. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: ACOVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study. *Cancer Discov.* 1, CD-20-0941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-0941>
48. Balogun, O.D, Bea, V.J., Phillips, E., 2020. Disparities in Cancer Outcomes Due to COVID-19—A Tale of 2 Cities. *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3327>
49. NCCN. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. [Cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.nccn.org/COVID-19/>.
50. ASCO. ASCO coronavirus resources. [Cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>