

Aralık 2015

ONCO Life®

Tıp tarihinde bir eşik daha aşıldı

**FDA, kansere karşı ilk
virüs tedavisini onayladı**



*Prof. Dr. Ahmet ÖZET
Doç. Dr. Haldun Soygür
Prof. Dr. Özden Altundağ*

*Doç. Dr. Saadettin KILIÇKAP
Doç. Dr. Taner Korkmaz
Prof. Dr. Tezer Kutluk*

**Vitaminlerin kanser
tedavisine etkisi
var mı?**

**Akciğer kanseri
tedavisinde
Crizotinib**

**Virüslerle kanser
tedavisi için ilk
başarılı çalışma**

**Yerli teknoloji ile
meme kanseri
teşhisi...**



Hastalarımız için Potansiyelimizi Artırıyoruz

GSK onkoloji portföyünün satın alımı, kanser ile yaşayan hastalara yardım etmek üzere 10 yılı aşkın süredir devam eden bağlılığımız için dönüm noktası niteliğindedir.

Deneyimlerimiz bize onkoloji alanındaki güçlü iş birliklerinin değerini ve inovasyona olan büyük katkılarını gösterdi. Portföyümüze eklenen yeni ürünlerimiz bize, hastaların hayatlarında fark yaratacak çığır açan tedaviler geliştirebilmemiz konusunda yeni iş birlikleri oluşturma fırsatını sunmaktadır.

Yeni iş birlikleri. Yeni çözümler. Yeni olasılıklar.

ONCOLife

Medikal Akademi'nin
ücretsiz ekidir

Künye

İmtiyaz Sahibi

Medikal Akademi
Yayınçılık ve Pro. Tic. Ltd. Şti.

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Tezer Kutluk,
Prof. Dr. Fikri İçli,
Prof. Dr. Aziz Karaoğlu
Prof. Dr. Mehmet Kantar,
Prof. Dr. Fevzi Altuntaş,
Doç. Dr. Yavuz Dizdar,
Dr. Candan Hızal

Genel Yayın Yönetmeni (Sorumlu)

Hüseyin Kandemir
haber@medikalakademi.com.tr

Medikal Editör

Uz. Dr. Erdinç Nayır

Ankara Temsilcisi

Hatice Pala Kaya
hatice@medikalakademi.com.tr

Haber Editörü

Mahir Kandemir
mahir@medikalakademi.com.tr

Reklam Koordinatörü

Hale Hasboya
hale@medikalakademi.com.tr

Grafik

Perihan Demirbaş

Adres

Halaskargazi Cd. No: 172 / 134
Şişli / İstanbul
Tel: (0 212) 233 90 61
info@medikalakademi.com.tr
www.medikalakademi.com.tr

Baskı

Özlem Matbaacılık ve Reklamcılık Ltd. Şti.
Litros Yolu 2. Matbaacılar Sit. No: 2BB4
Tel: 0212 501 66 00 - Topkapı / İstanbul

Sürelî yayın. ONCOLife, evrensel yayıncılık
ilke ve etik kurallarına uymayı taahhüt
etmektedir.

Sayı: 3 / Aralık 2015

Dünyayı izleyen bir yayın hazırlamak

Tıp, günümüzde tüm bilim dalları arasında en çok araştırmanın yapıldığı alanların başında geliyor. Onkoloji ise tüm tıp dalları arasında en çok kaynağın ayrıldığı ve bilimsel çalışmanın yapıldığı dal durumunda. Sadece onkolojide yapılan araştırmaların çeşitliliğine bakmak bile baş döndürücü olabiliyor. Nano teknolojiden, ışın tedavilerine, akıllı moleküllerden immünoteraplere, manyetik alan çalışmalarından virüs deneylerine kadar bir birinden çok uzak gibi görünen farklı bilim disiplininden binlerce araştırmacı her gün onlarca kayda değer çalışma yayımlıyor.

İşî tedavi olan ve her gün onlarca ağır hasta ile uğraşan klinikte hekimler için oldukça zor ve baş edilemez gibi görünen ağır bir yük bu! Günceli takip etmeye çalışmak tek tek bireyleri aşan bir zorluk. Ama güncelin resmini çizebilen ve esas değişen faktörü yorumlayan biri olsa çok faydalı olurdu.

İşî sadece güncel gelişmeler takip etmek olan bir bilim insanı hayal edip onu ASCO toplantılarını izlemeye gönderseniz, her saat onlarca farklı oturumun yapıldığı bir etkinlikte neyi izleyecek? Hangi önemli oturumları kaçırarak...

İşte bu nedenle ortak çalışma grupları ve yayınlar büyük resmi görmek için her zaman çok önemli bir işleve sahip oluyorlar. Okurlarına büyük resmin en azından küçük bir yansımasını da olsa göstermeye çalışan bir yayın olarak boyumuzdan büyük bir işin içinde olduğumuzun farkındayız.

Ancak bugüne kadar ülkemizin değerli onkologlarının sağladığı destekle çok önemli bir yol kat ettiğimiz düşünüyoruz.

ONCOLife editörleri olarak yaptıklarımızın eleştirilmesini, önerilerde ve katkıda bulunulmasını canî gönülden istiyoruz. Hazırladığımız bu yayının keyifle okunduğunu umuyoruz. Editörler olarak bizim için en önemli ödül sizlerin yorum ve değerlendirmeleri olacaktır.

Saygılarımızla...

Hüseyin Kandemir

İÇİNDEKİLER

LİTERATÜR

- 4** Vitaminlerin kanser tedavisine etkisi var mı?
- 6** Kolon kanseri tedavisinde imatinib için ilginç bulgular
- 7** Crizotinib akciğer kanseri tedavisinde bir eşiği daha geçti
- 12** İmmün yanıtı tetikleyen yeni bir antitümör aşı
- 18** Kişiselleştirilmiş kanser aşılarının kullanım alanı artacak
- 20** FDA, kansere karşı ilk onkolitik virüs tedavisini onayladı

SEKTÖR

- 44** Merck ASCO'da, kanser tedavisindeki son gelişmeleri sundu!
- 46** Koçak Farma'nın onkoloji alanındaki yatırımları devam edecek

SÖYLEŞİLER

- 13** **Doç. Dr. Taner Korkmaz**
mKRK tedavisinde sağkalım süresi artarken yan etkiler azalıyor
- 23** **Prof. Dr. Howard L. Kaufman**
Kanser tedavisi için önemli bir adım! İlk kez bir virüs tedavisi onaylandı
- 39** **Doç. Dr. Haldun Soygür**
Psiko onkoloji, kanser tedavisinin parçası haline gelmeli

YAZILARIYLA

- 25** **Prof. Dr. Tezer Kutluk**
- 26** **Prof. Dr. Ahmet ÖZET**
- 29** **Doç. Dr. Saadettin KILIÇKAP**
- 33** **Prof. Dr. Özden Altundağ**

Türkiye'nin ilk Bilimsel Paylaşım Platformu hekimler için kuruldu



Ücretsiz üyelik fırsatını kaçırmayın

Her gün **70 BİN** hekim ve
sağlık profesyoneli bu adreste buluşuyor!

- tıp literatürünü
- güncel sağlık haberlerini
- sağlıkta yaşanan önemli tartışmaları
- tüm tıp sempozyum ve kongrelerini
- ayrıca sosyal medyanın tüm olanaklarını

Tek bir adresten takip ediyor

Üstelik hem webten hem de cepten.

Ayrıca ücretsiz profil sayfası oluşturma ve üyelik sistemi, tartışma gruplarına katılım, online konferanslar, kitap çekilişleri ve daha pek çok şey artık sadece bir tık uzağınızda

Vitaminlerin kanser tedavisine etkisi var mı?



Yeni tamamlanan dört büyük araştırmanın sonucuna göre; yaygın vitamin hapi kullanımı melanom dışı deri kanseri riskini azaltıyor, erken kemoterapi, prostat kanseri ilerlemiş hastaların yaşam sürelerini uzatıyor, yeni tedaviler; çocuklarda böbrek kanserinin az görülen türlerinde ve nükseden multiplmyelom sahibi erişkinler için başarı oranını artırabilir.

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) 51. Yıllık Toplantısında sunulan bu çalışmaların sonuçlarına göre; günlük nikotinamin (bir B3 vitamini) kullanımı, cilt kanseri riski yüksek olan hastaların %23'ünde 12 ay boyunca yeni melanom dışı deri kanserlerinin görülme sıklığını azaltmış. Bulgular; vitamin hapi kullanımının melanom dışı deri kanserlerinin riskini azalttığını, erken kemoterapinin ilerlemiş prostat kanseri olan erkeklerin yaşam sürelerini uzattığını gösterdi.

Bu tarz denemelerin her yaşta kanser hastası için ilerleme aracı olduğunu söyleyen ASCO kurucu başkanı Prof. Dr. Peter Yaul Yu, şu değerlendirmeyi yaptı: "Sadece bu 4 araştırmada; binlerce kişiyi yeni kanser teşhis komplikasyonlarından kurtaracak ve kanserin en zor türleriyle yüzleşen erişkin ve

çocukların ömrünü uzatacak potansiyel görüyoruz."

ASCO'nun Kanser İletişim Kurulu Başkanı, Prof. Dr. Gregory A. Masters ise "En özenli, ileri teknoloji tıbbın kullanıldığı çağdayız, ancak yine de geleneksel tedavi yöntemleriyle anlamlı ilerlemeler kaydedebiliriz. Kanser biyolojisini daha iyi anlayışımız sayesinde, multiplmyeloma için sonuca daha yakın, yeni tedavi yöntemleri elde edebilir ve Wilms tümörlü çocukları, çocuklara daha uygun yöntemlerle tedavi edebiliriz. Aynı zamanda basit bir vitamin hapi ve uzun soluklu kemoterapi kendi yöntemleriyle hastaların yaşam süresini uzatmak için işe koyuldular" dedi.

Avusturalya'da yapılan bu geniş ölçekli bir araştırmaya göre; günlük nikotinamin (bir B3 vitamini)

kullanımı, cilt kanseri riski yüksek olan hastaların %23'ünde 12 ay boyunca yeni melanom dışı deri kanserlerinin görülme sıklığını azaltmış. Rastgele 3. Evre çalışma bulguları, yeni bir monoklonal antikor olan Elotuzumab'ın, standart tedaviye ek olarak nükseden multiplmyelom hastalarının iyileşme sürelerini yaklaşık 5 ay uzattı. 2 ayrı 3. Evre araştırmalarından çıkan bulgulara göre; belirli bir kromozom anormalisine sahip Wilms tümörlü çocuklar şiddetli güçlendirilmiş kemoterapi rejimlerini daha iyi atlatıyorlar.

Kaynak: Vitamin D and Cancer: A Uniform Dose Is Unlikely to Fit All Patients. By Kathleen M. Wesa, and Barrie R. Cassileth, Integrative Medicine Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Volume 4, Issue 10. <http://goo.gl/rUwZCB>



Aspirin, over kanseri riskini azaltıyor!

Her gün düzenli olarak bir aspirin kullanan kadınlarda over kanseri riskinin %20 azaldığı ileri sürüldü. *Journal of National Cancer Institute*'te yayımlanan çalışmaya göre, günde bir aspirin kullanımı kadınlarda yumurtalık kanserinin önlenmesine yardımcı oluyor.

Aspirinin kanseri önlemedeki rolü ile ilgili daha öncede pek çok çalışma yapılmış ve geçen yıl *Nature Reviews Clinical Oncology*'de yayımlanan bir araştırmada aspirinin kanser riskini azalttığı ve kanser önleme kılavuzlarında yer alması gerektiğini belirtmişti. *Lancet* dergisinde yayımlanan bir başka araştırma da, ise düşük dozda düzenli aspirin kullanımının kolon kanseri riskini %24 azaltabileceğini saptanmıştı. Yakın zaman önce yayımlanan Amerikan Kanser Derneği'nin yeni raporunda ise, aspirinin kansere bağlı ölüm riskini azaltığı belirtilmiş ve koruyucu tıpta kullanımına ilişkin klinik kılavuzlarda yer alması önerilmişti.

ABD'deki Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yürütülen çalışmada araştırmacılar, 20 bin kadının katıldığı 12 araştırmanın sonuçlarını inceledi. Çalışmada, her gün düşük doz (100 mg'dan az) aspirin kullanan kadınların yumurtalık kanserine yakalanma riskinin, haftada bir kez içenlere göre %20 daha az olduğunu gösterildi. Ancak çalışmayı yürüten araştırmacılar, elde edilen verilerin kesin bir önerme olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve sonuçların daha kapsamlı çalışmalarla teyid edilmesine ihtiyaç olduğunu belirttiler. Çalışma kapsamında over kanseri olan 8 bin kadının verileriyle hasta olmayan 12 bin kadının verilerini karşılaştıran araştırmacılar, sınıflandırmayı düzenli aspirin kullananlar ve kullanmayanlar olarak yaptıktan sonra düzenli aspirin kullanan kadınlar grubunda over kanseri riskinin %20 daha az olduğunu saptadı.

Kaynak: Aspirin, Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug, and Acetaminophen Use and Risk of Invasive Epithelial Ovarian Cancer: A Pooled Analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. B. Trabert, R. Ness, M. Pike, A. Berchuck. JNCI Journal of the National Cancer Institute, 2014; 106 (2): djt431 DOI: 10.1093/jnci/djt431

Antibiyotikler kansere karşı savaşılabılır mı?

Chemistry and Biology dergisinde yayımlanan bir araştırmaya göre, immünsüpresif fonksiyonu olduğu bilinen bir antibiyotikten, kanser tedavisine kullanılmak üzere geliştirilen yeni ilaçların yapımında yararlanılabilir. Çalışmada SHP2 adlı bir enzimi hedef alan tautomisetin araştırıldı.

Çalışmanın baş yazarı Dr. Zhong-Yin Zhang ve Prof. Dr. Robert A. Harris, kanser tedavisinde kullanılmak üzere yeni ilaçların geliştirildiğini ve yaptıkları çalışmada tautomisetinin immün süpresyon etkinliğini incelediklerini belirtti.

SHP2, hücre fonksiyonlarını kontrol eden sinyalizasyon işleminde önemli rol oynayan tirozin fosfat (PTP) adı verilen büyük bir enzim ailesinin üyesi olduğu için, çalışma bulguları ümit vericiydi. İnsanlarda PTP aktivitesinin bozulması sonucunda kanser, diyabet ve immün disfonksiyonu dahil birçok hastalık meydana geldiği biliniyor. Fakat PTP'nin yapısı

gereği, ilaçlar önemli ölçüde etki edemiyor.

Dr. Zhang, yaptıkları araştırmada *Streptomyces* adı verilen bir bakteri tarafından üretilen doğal bir ürün bulduklarını ve bu keşfin protein tirozin fosfataz ailesine yönelik ilaçların geliştirilmesinde kullanılabileceğini belirtti. Bugüne kadar, lösemi ve diğer kanserlerde SHP2 dahil bu aileyi hedef alan ilaçların geliştirilmemiş olduğunu da sözlerine ekledi.

KAYNAK: SHP2 Is a Target of the Immunosuppressant Tautomycetin. Sijiu Liu, Xiao Yu, Yinggang Luo, Li Wu, Weihua Shen, M. Gunawan. Chemistry & Biology. DOI: 10.1016/j.chembiol.2010.10.015.



Kolon kanseri tedavisinde imatinib için ilginç bulgular

Science Translational Medicine’da yayımlanan bir çalışmaya göre, lösemi tedavisinde uzun süredir kullanılan imatinibin kolorektal tümörlerin büyümesini önleyebildiği ve kontrol altına aldığı saptandı. İsveç’in Karolinska Enstitüsü’nden bilim insanları, imatinibin’in kolorektal tümörlerin büyümesini önleyebildiğini ve kontrol altına alabildiğini belirlediler.

Araştırma ekibi, bir enzim blokörü olan imatinibin, EphB adı verilen bir hücre reseptörü grubuyla ilişkili bir sinyalizasyon yolağını bloke ederek çalıştığını buldular. Kanserli tümörler cerrahiyle alındıktan sonra bağırsaktaki tümörlerin rekürensini önleyecek hali hazırda bir ilaç mevcut olmadığı için bulgular heyecan verici olarak tanımlanıyor.



Çalışmanın yazarlarından Prof. Dr. Sven Pettersson, “İmatinib, kolorektal kanser gelişimine predispoze hastalarda tümör

oluşumu ve kanser progresyonu tedavisinde potansiyel olarak yeni bir ilaç olduğu için, bu çalışma çok önemsenmeli” diyor.

Çalışmanın bir diğer yazarı olan Prof. Dr. Parag Kundu, testlerinde imatinibin kök hücre düzeyinde tümör başlangıcını yarı yarıya bloke edebildiğini ve tümör büyümesini ve proliferasyonunu anlamlı oranda azalttığını belirterek şu değerlendirmeyi yapıyor: “İnsanlardaki kolon kanserini taklit eden farelerde, imatinibin yaşamlarını uzattığı gösterildi. İlaç ayrıca geç-faz tümörleri ve rektal kanaması olanlarda da sağkalımı arttırdı.”

İmatinib, insanlardan alınan kolon tümörü dokuları üzerinde test edildiğinde de aynı etkiler gösterildi. Kolon kanseri genellikle ilk başta benign tümörler olarak gelişir ve tedavi edilmediğinde agresif hale gelir

ve vücudun diğer bölümlerine yayılır. Kolon kanserinin erken evrelerindeki temel tedavi, bağırsağın etkilenen bölümünün cerrahiyle uzaklaştırıldığı rezeksiyon yoluyla. Bilim insanları bu bulguların, imatinib uzun süre verildiğinde ortaya çıktığı bilinen yan etkileri büyük ölçüde azaltabileceğinden, kısa vadeli intermitan kemoterapilerin bir tedavi modeli olarak mümkün olabileceğini ayrıca gösterdiğini söylüyorlar.

Çalışma bulguları, imatinib tedavisinin EphB reseptörlerinin tümör baskılayıcı fonksiyonuyla etkileşmediğine dair deneysel kanıt sağlıyor. EphB reseptörlerinin ayrıca tümörün parçalanmasını, kanserli hücrelerin çevre dokulara yayılmasını önleyerek, tümörün bozulmadan korunmasında da fonksiyonu olduğundan bu bulgular faydalı olmaktadır.

Bir EphB-Abl sinyalizasyon yolağı, intestinal tümör oluşumu ve büyümesi ile ilişkisi

Özet / Bilimsel Zemin: EphB reseptörleri, intestinal kök hücre ve progenitör hücrelerin proliferasyonu ve konumlanmasını düzenler. Ayrıca, adenom gelişimi için tümör destekleyicisi olarak davranırken, invazif karsinomda progresyonu baskılar. Adenomatöz polipozis koli geliştirmek için genetik olarak tasarlanmış Apcn/+ farelerde ve LGR5+ kök hücreli farelerde Abl kinaz aktivitesini kaldırmak için imatinib kullandık. İmatinib tedavisi, EphB-aracılı tümör baskılanmasını azaltmadan, EphB sinyalizasyonunun tümör destekleyici etkilerini inhibe ederek, EphB’nin intestinal tümörlerin oluşumunun başlamasında rolü olduğunu gösterdi. İmatinib tedavi rejimi, ApcMin/+ farelerin yaşamını uzattı ve ailevi adenomatöz polipozisli hastalardan elde edilen adenom kültüründe hücre proliferasyonunu azalttı. Bu bulgular EphB sinyalizasyon yolağı ve Abl kinaz yoluyla intestinal adenom başlangıcının düzenlenmesi arasında bağlantı kurdu. Bulgularımız, kolorektal kanser gelişimine predispoze hastalarda, adenom oluşumu ve kanser progresyonuna karşı farmakolojik tedavi için klinik çıkarımlara sahip olabilir.

Kaynak: An EphB-Abl signaling pathway is associated with intestinal tumor initiation and growth. P. Kundu, M. Genander, K. Straat, J. Classon, R. A. Ridgway, E. H. Tan, J. Bjork, A. Martling, J. van Es, O. J. Sansom, H. Clevers, S. Pettersson, J. Frisen. Science Translational Medicine, 2015; 7 (281): 281ra44 DOI: 10.1126/scitranslmed.3010567

ALK-Pozitif NSCLC hastalarında kemoterapiye kıyasla ilerleme sağlandı

Crizotinib akciğer kanseri tedavisinde bir eşiği daha geçti

Günümüzde ALK-Pozitif akciğer kanseri tedavisinde hala pek çok zorluk bulunsa da yeni yayımlanan çalışmalar umut verici.

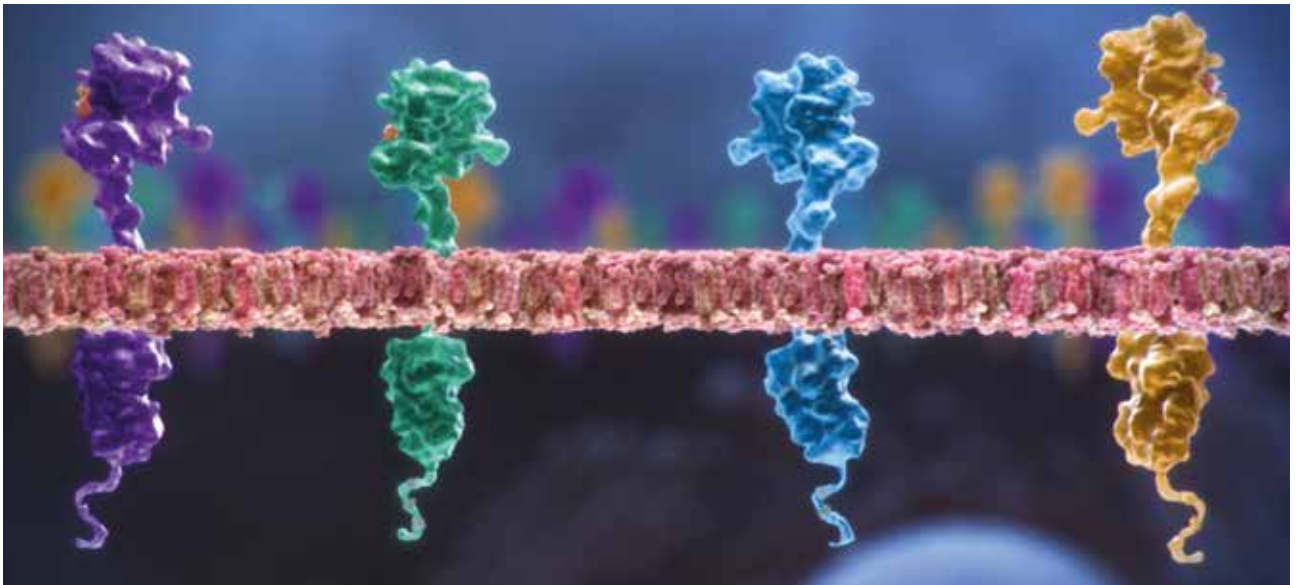
Dr. Solomon ve meslektaşları tarafından sonuçları yeni açıklanan bir çalışma, ileriye yönelik önemli bir adım olarak niteleniyor. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) -pozitif akciğer kanseri tedavisi, son on yılda onkolojideki en büyük başarı hikayelerinden birisi olarak gösteriliyor.

Akciğer kanserinde ilk olarak 2007'de keşfedilen ALK gen değişiklikleri, hastaların %3'ü ile %5'inde bulunmakta ve hastalığın karakteristik klinik ve patolojik özellikleri olan ayrı bir moleküler alt grubunu tanımlıyor. En dikkat çeken şey ise, ALK gen değişikliğine uğramış tümörler onkogen bağımlıdır ve ALK

inhibisyonuna belirgin duyarlılık sergilemesi.

Aslında, ALK inhibitörü crizotinibe (Xalkori) ilişkin ilk tek kollu çalışmalar, ALK pozitif hastalarda yüksek objektif yanıt oranları (~%60) ve 7 ile 10 aylık medyan ilerleme görülmeyen sağkalım göstermişti. Bu çalışmalar, ALK'yi terapötik

hedef olarak valide etmiş ve bu durum, crizotinibin küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) ALK gen değişikliklerinin ilk keşfinden yalnızca 4 yıl sonra 2011'de FDA tarafından hızlandırılmış onayı ile neticelenmişti. Daha sonra 2013'te artan veriler ışığında crizotinib FDA'dan tam ruhsatlandırma onayı aldı.



Tedavi de yeni bir sayfa açılıyor ASCO Post'un yeni sayısında yayımlanan veriler, Dr. Solomon ve meslektaşlarının crizotinib öyküsüne yeni bir sayfa eklediğini gösteriyor. Daha önce tedavi edilmemiş ALK pozitif akciğer kanserinde crizotinib ile birinci basamak sitotoksik kemoterapinin (platinum-pemetrexed [Alimta]) karşılaştırıldığı ve devam eden, global, randomize bir faz III çalışma olan PROFILE



1014'ün bulguları heyecan verici nitelikte. Bu çalışmanın kemoterapi koluna randomize

edilen katılımcıların maksimum altı kür platinum-pemetrexed aldığı, ancak çalışma tasarımı zamanında tedavi standardı olarak kabul edilmediğinden idame pemetrexede izin verilmediğini de hatırlamak gerekir. Her iki çalışmadan elde edilen tüm veriler crizotinib ile tedavi edilen hastalarda olumlu sonuçlar elde edildiğini gösteriyor. Bu çalışmanın primer sonlanma noktası ilerleme görülmeyen sağkalımdı.

ROS1-gen değişikliği olan küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde crizotinib

Özet / Bilimsel Zemin: ROS1 proto-onkogen reseptör tirozin kinazı kodlayan genin (ROS1) kromozomal değişiklikleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin terapötik ROS1 kinaz inhibitörüne duyarlı olabilen ayrı bir moleküler alt grubunu tanımlamaktadır. Crizotinib, anaplastik lenfoma kinazı (ALK), ROS1 ve başka bir proto-onkogen reseptör tirozin kinaz MET'in küçük molekülü tirozin kinaz inhibitörüdür.

Yöntem: Crizotinibe ilişkin faz 1 çalışmasının uzatma kohortunda ROS1 gen değişikliği testleri pozitif bulunan 50 ileri evre NSCLC hastasını dahil ettik. Hastalar 250 mg/lık standart oral dozda günde iki defa crizotinib ile tedavi edilmiş ve güvenlik, farmakokinetik ve tedaviye yanıt yönünden değerlendirilmiştir. ROS1 füzyon partnerleri ikinci nesil dizileme veya ters-transkriptaz-polimeraz-zincir-reaksiyonu testleri kullanılarak tanımlanmıştır.

Bulgular: Objektif yanıt oranı, 3 tam yanıt ve 33 kısmi yanıt ile %72'ydi (%95 güven aralığı [CI], 58 ila 84). Medyan yanıt süresi 17.6 aydı (%95 CI, 14.5 ila erişilemeyen değer). Medyan ilerleme görülmeyen sağkalım 19.2 aydı (%95 CI, 14.4 ila erişilemeyen değer) ve 25 hasta (%50) hala progresyon için takip edilmekteydi. Test edilen 30 tümör arasında, 7 ROS1 füzyon partneri tanımlanmıştır: 5 bilinen ve 2 yeni partner geni. ROS1 gen değişikliği türü ile crizotinibe verilen klinik yanıt arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir. Crizotinibin güvenlik profili, ALK gen değişikliği izlenen NSCLC hastalarında görülene benzerdi.

Sonuç: Bu çalışmada, crizotinib, ileri evre ROS1 gen değişikliği izlenen NSCLC hastalarında belirgin antitümör aktivitesi göstermiştir. ROS1 gen değişikliği, crizotinibin yüksek oranda aktif olduğu NSCLC'nin ikinci bir moleküler alt grubunu tanımlamaktadır. (Pfizer ve diğerleri tarafından fon desteği sağlanmıştır; ClinicalTrials.gov number, NCT00585195.).

Kaynak: Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. Alice T. Shaw, Sai-Hong I. Ou, Benjamin J. Solomon, Gregory J. Riely, Marileila Varela-Garcia, Daniel B. Costa, Robert C. Doebele, Keith D. Wilner. N Engl J Med - DOI: 10.1056/NEJMoa1406766

ALK-pozitif akciğer kanserinde kemoterapiye kıyasla I. basamak crizotinib

Özet / Bilimsel Zemin: İleri evre ALK pozitif küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) için birinci basamak tedavi olarak standart kemoterapiye kıyasla ALK inhibitörü crizotinibin etkinliği bilinmemektedir.

Yöntem: İleri evre hastalık için daha önce sistemik tedavi uygulanmamış olan 343 ileri evre ALK pozitif sküamöz hücreli olmayan NSCLC hastasında crizotinib ile kemoterapinin karşılaştırıldığı bir açık etiketli, faz 3 çalışma gerçekleştirilmiştir. Hastalar, günde iki defa 250 mg dozunda oral crizotinib veya altı kür kadar 3 haftada bir intravenöz kemoterapi (pemetrexed, 500 mg/m² vücut yüzey alanı ilaveten cisplatin 75 mg/m² veya carboplatin, 5 ila 6 mg/mL/dak eğri altında kalan hedef alan) uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Kemoterapi alan hastaların progresyon gösterdikten sonra crizotinib tedavisine geçmelerine izin verilmiştir. Primer sonlanma noktası, bağımsız bir radyolojik inceleme ile değerlendirilen ilerleme görülmeyen sağkalımdı.

Bulgular: İlerleme görülmeyen sağkalım, crizotinib ile kemoterapi ile olduğundan anlamlı derecede daha uzundu (medyan, 10.9 ay ve 7.0 ay; crizotinib ile progresyon veya ölüm riski oranı, 0.45; %75 güven aralığı [CI], 0.35 ila 0.60; P<0.001). Objektif yanıt oranları sırasıyla %74 ve %45'ti (P<0.001). Medyan genel sağkalıma her iki grupta da ulaşılabilmiştir (crizotinib ile ölüm riski oranı, 0.82; %75 CI, 0.54 ila 1.26; P=0.36); 1 yıllık sağkalım olasılığı crizotinib ile %84 ve kemoterapi ile %79'du. Crizotinib ile en yaygın yan etkiler görme bozuklukları, diyare, bulantı, ödemken, kemoterapi ile görülen en yaygın olaylar bulantı, yorgunluk, kasma ve iştahta azalmaydı. Kemoterapiye kıyasla crizotinib, akciğer kanseri semptomlarında daha büyük azalma ve yaşam kalitesine daha fazla iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç: Crizotinib, daha önce tedavi edilmemiş ileri evre ALK pozitif NSCLC hastalarında standart birinci basamak pemetrexed+platinyum kemoterapisinden üstündü. (Bu çalışmaya Pfizer tarafından fon desteği sağlanmıştır; PROFILE 1014 ClinicalTrials.gov number, NCT01154140.).

Kaynak: First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. Benjamin J. Solomon, Tony Mok, Enriqueta Felip, Jolanda Paolini, Keith D. Wilner, Jennifer Tursi and Fiona Blackhall. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440

CR2:15/29 (Hazzam 2015)

Magnetizm ve ışık kombinasyonu ile kanser tedavisinde yeni bir alan

ACS Nano dergisinde yayımlanan çok merkezli yeni bir çalışma kanser tedavisinde sıra dışı alternatifler öneriyor. Bilim insanları, harici fizik uyarımla eşzamanlı ve uzaktan aktive edilen bir lipozom içinde manyetik ve ışığa duyarlı nanopartikülleri kombine ederek (bir manyetik alan ve ışık), farelerde total tümör regresyonu elde ettiler.

Aktive edilmediğinde toksik olmayan bu tip tedavilerle, advers etkilerde de bir azalma sağlanabiliyor.

Kanser tedavilerinin advers etkilerini sınırlamak için uygulanan stratejilerden biri, etkin maddeyi hedef tümör hücrelerine taşıyan nano-taşıyıcı sistemler geliştirmektir. Etkin maddeler, moleküller veya nano-partiküller harici fizik uyarımla, bu durumda ise ışık veya manyetik alanla, uzaktan aktive edilebildiğinde “fizik” tedaviler

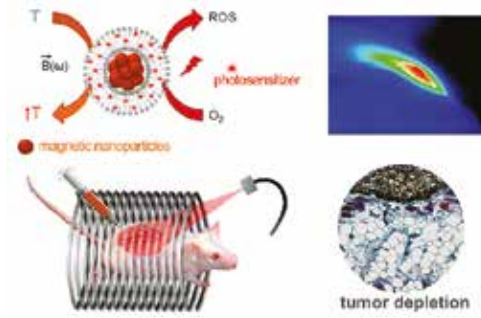
kanda dolaşabilmesi için optimum büyüklüğü korurken, ışığa duyarlı parçacıkları lipozomun lipit çift katmana birleştirmeden önce, ilk olarak manyetik nanopartikülleri ultra-manyetik hale getirmek için yeterli miktarda bir lipozomun iç katmanında enkapsüle ettiler.

Manyetik nanopartiküller ve ışığa duyarlı partiküller kapsayan bu lipozomlar, fare modelinde direkt olarak tümörün içine enjekte ediliyor. Böylece kanser hücrelerinin tamamen tahrip edebilmek için iki teknik birleştiriliyor. İlki, yani manyetik hipertermi, tümörün sıcaklığını yükseltip onu tahrip eden, nanopartikülleri uyaran bir manyetik alandan oluşuyor. Fotodinamik tedavi adı verilen ikinci yöntemde ise, aktive edildiğinde tümör hücreleri için toksik olan reaktif oksijen türleri salan, ışığa duyarlı partiküller aracılığıyla mümkün hale geliyor. Bu iki fizik tedavi, apoptoz

veya programlı hücre ölümüne dahil olan proteinlerin aktivitesi üzerine sinerji içinde çalışıyor.

Tek bir tedavi tümörün büyümesini durduramazken, bunların kombinasyonu böylece tümörün total regresyonunu indüklüyor. Araştırma ekibi bir sonraki aşama olarak, tedaviyi iyileştirmek için lipozomların “diğer” manyetik özelliklerini kullanmayı amaçlıyor: Nanopartiküller MRG altında görülebilir ve mıknatıslar kullanarak yerleri değiştirilebilir. Kan dolaşımına verilen enjeksiyondan sonra, son varış yerlerini MRG ile eşleştirirken, tümörlere doğru lipozomları hedeflemek için mıknatısları kullanmak mümkün hale geliyor.

Kaynak: Combining Magnetic Hyperthermia and Photodynamic Therapy for Tumor Ablation with Photoresponsive Magnetic Liposomes. Riccardo Di Corato, JK. A. Silva, Cç Ménager, Claire Wilhelm. ACS Nano, 2015; 9 (3): 2904 DOI: 10.1021/nn506949t



olarak adlandırılırlar. Bu bağlamda, çalışma ekibi fotosensitivite ve magnetizmi kombine eden yeni tip bir taşıyıcı geliştirdiler.

Buna ulaşabilmek için, bir yandan

Tümör ablasyonu için ışığa tepki veren manyetik lipozomlarla manyetik hipertermi ve fotodinamik tedavi kombinasyonu

Özet / Bilimsel Zemin: Devam eden nanoteknoloji devrimi, diyagnostik ve terapötik yöntemleri dönüştürme potansiyeline sahip. Uzaktan aktive edilen ajanlara dayalı, uyarıyla tetiklenen nanot tedaviler, konvansiyonel kemoterapiye alternatif olarak cazip hale gelmektedir. Burada, gelişmiş tümör tedavisine ulaşmak için çift yönlü olarak yüklenen hibrit lipozomlara dayalı optimize edilmiş akıllı nanoplatform tasarladık. Lipit çift katman, ışığa duyarlı bir yük ile beslenirken; aköz öz, demir oksit nanopartiküller ile çok iyi yüklenmiştir. Çift yük, çift işleve dönüştürülür: lazer uyarım altında tekli oksijen üretimi ve alternatif manyetik alan stimülasyonu altında ısı üretimi, fotodinamik tedaviyle (PDT) manyetik hipertermiyi (MHT) eşleştirme. Bu lipozomlar her iki terapötik ajanı tümör hücreleri içine gönderir ve kombine PDT/MHT tedavi in vitro tam kanser hücresi ölümüne neden olurken bir in vivo rodent modelinde total solid tümör ablasyonuna ulaşıldı.

Lenf nodları genç hastalarda dahi agresif tiroid kanserinin sinyali olabilir



Boyun lenf nodlarına yayılmış tiroid kanserli 45 yaş üzeri hastaların uzun süredir yüksek ölüm riskinde olduğu düşünülmektedir ancak aynı şey daha genç hastalar için geçerli değildir. Duke Kanser Enstitüsü ve Duke Klinik Araştırma Enstitüsü'ndeki araştırmacılar, genç hastaları düşük riskli hastalığa sahip olarak sınıflandıran evreleme / prognostik araçların ve mevcut inanışın aksine, lenf nodu tutulmuş daha genç tiroid kanseri hastalarının da yüksek ölüm riskinde olduklarını buldu.

Journal of Clinical Oncology'de yayınlanan yeni bir bulgu, Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin ABD'de tiroid kanseri de dahil tüm kanserler için evreleme kriterlerini revize ettiği döneme denk geldi. Prof. Dr. Ann Sosa, elde ettikleri sonuçlarla ilgili şu bilgileri veriyor: "Tiroid kanseri için evreleme sistemi çok idiyosenkraktiktir. Çünkü hastanın 45 yaş üzeri mi yoksa altı mı olduğuna dayanan iki farklı evreleme vardır. Tiroid kanseri, yaşın evreleme sistemi için önemli bir bileşen olduğu tek kanserdir."

Mevcut sistemin kanseri 45 yaş üzeri hastalar arasında, Evre 1'in en iyi ve Evre 4'ün en kötü prognozu gösteren hastalar olarak dört evreye ayırdığını söyleyen Prof. Dr. Sosa, kırk beş yaş altı hastalar için şu anda yalnızca iki evre vardır ve her ikisi de tipik olarak avantajlı genel prognozlar ile ilişkilendirilmektedir.

Prof. Dr. Sosa ve arkadaşları, mevcut evreleme sisteminin lenf nodu tutulumunun yaşı daha küçük hastalarda sağkalım üzerindeki etkisini doğru yansıtmadığını araştırmak istediklerini belirtiyor. Daha

önce yapılan iki çalışma lenf tutulumunun 45 yaş altı hastalar için prognoz yönünden önemli olmadığını ileri sürmüştü ancak bu çalışmaların birçok eksikliği vardı. Duke araştırmacıları, analizlerinde, iki büyük devlet veri kaynağında (Ulusal Kanser Veri Tabanı ve SEER veritabanı) bildirilen yaklaşık 70 bin hasta sonucunu inceledi.

Bunun sonucunda kanserin boyundaki lenf nodlarına yayıldığında daha genç hastaların sağkalım oranının lenf noduna yayılma göstermeyenlere göre daha düşük olduğunu buldu. Bu risk, yaşı daha büyük hastalarinki ile benzerdi. Dahası, tutulan lenf nodlarının sayısı sağkalımda rol oynamıyordu. Yalnızca bir nod kanserli olduğunda, sağkalım riski daha iyi bulunmuş ancak altı veya daha fazla nod kanserli olduğunda, sağkalım açıkça kötüleşmiştir.

Bulguların potansiyel olarak uygulama değiştirici etkileri olacağını belirten Prof. Dr. Sosa, şu saptamalarda bulunuyor: "Bu, hastalığın yükü sorunu haline geliyor. Tutulan lenf nodu sayısı bir fark yaratıyor ancak yalnızca bir noktaya

kadar. Altı, lenf nodu kritik bir sayı ve bunun da üzeri zaten yüksek olan ölüm riskini daha fazla arttırmaz.

Çalışmayla birlikte mevcut evreleme sisteminin daha genç tiroid kanseri hastalarının gerçek prognozlarını daha iyi yansıtmak için revize edilmesi gerekip gerekmediği sorusu gündeme geliyor. Ayrıca bulgular, doktorların daha fazla lenf nodunun alınıp alınmaması gerektiğine karar vermek için cerrahi prosedürden önce daha sıkı görüntüleme ve biyopsi analizi yapmaları gerekebileceğini gösteriyor. Tüm cerrahi prosedürlerin riski vardır, o yüzden biz hastaları yalnızca beraberinde yararları da varsa bu risklere maruz bırakmak istiyoruz. Daha genç hastalarda lenf nodu tutulumunun sağkalım riski taşıdığını bilmek, daha kapsamlı bir cerrahi uygulama yapılmasını gerektirebilir."

Kaynak: *Presence and Number of Lymph Node Metastases Are Associated With Compromised Survival for Patients Younger Than Age 45 Years With Papillary Thyroid Cancer.* M. A. Adam, M. A. Dinan, S. D. Reed, R. P. Scheri, T. Hyslop, S. A. Roman, J. A. Sosa. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; DOI: 10.1200/JCO.2014.59.8391



TNF inhibitörleri göz kanseri riskini artırabilir

Romatoidartrit ve diğer inflamatuvar hastalıklar için reçete edilen bir ilaç grubu olan TNF inhibitörlerinin nadir bir göz kanseri türünün gelişmesine neden olabileceği ileri sürüldü. TNF inhibitörleri, bağışıklık sisteminin tümör nekroz faktör olarak bilinen kısmını etkisizleştirerek çalışırlar. Ancak bu dengeleyici eylemlerinden birinde, antiinflamatuvar etkisidir ve başka risklerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Mayo Clinic Proceedings’de yayımlanan makaleye göre, bu durum göz kanserinin nadir bir türü olan uvealmelanom riskini arttırabilmektedir.

Mayo Clinic araştırmacıları çalışmalarına üç hastayı dahil etti - hastalardan ikisi, daha önce inflamatuvar hastalık tedavisi görmüş ve TNF tedavisi gördükten sonraki bir ya da iki yıl içinde de bir gözünde melanom tümör gelişmiş iki kadındı. Bu tür bir durum oldukça nadir görülse de araştırmacılara göre, hastada önceden var olan bir nevus (gözde leke) olduğu takdirde risk artmaktadır. Kadın hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, erkek hastada ise romatoid artrit vardı.

Araştırmacılar, TNF inhibitörleri tedavisi görmesi düşünülen hastaların öncelikle göz sağlığının ne durumda olduğunu belirlemek için göz muayenesinden geçirilmesi gerektiğini ve koroidalnevus (gözdeki lezyonlar) gibi mevcut bir sağlık problemi olan hastaların da durumlarında ilerleme olmasına karşı düzenli izlenmesi gerektiğini belirtmektedirler.

Kaynak: Clinical and Histologic Findings in Patients With Uveal Melanomas After Taking Tumor Necrosis Factor-α Inhibitors. Gena Damento, Shaheen C. Kavoussi, Miguel A. Materin, Diva R. Salomão, Polly A. Quiram, Soranya Balasubramaniam, Jose S. Pulido MayoClinic Proceedings. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.08.012.

İmmün yanıtı tetikleyen yeni bir antitümör aşı

Araştırmacılar, hücreler ve vücudun bağışıklık sistemi arasındaki iletişimden sorumlu belirli bir protein ve reseptör üreten tümörleri hedefleyen yeni bir aşının, kanserle savaşmak için immün yanıtı başlatabileceğini saptadı. Son yıllarda çok sayıda antitümör aşısı, tedavi başarısını iyileştirmek için, tümör antijenlerine karşı immün yanıtı neden olmada umut vaat ediyor.

Gene Therapy dergisinde yayımlanan araştırmaya göre, UC Kanser Enstitüsü’nden araştırmacılar, hücreler ve vücudun bağışıklık sistemi arasındaki iletişimden sorumlu belirli bir protein ve reseptör üreten tümörleri hedefleyen bir aşı geliştirdiler. Çalışmadan elde edilen verilerin antitümör aşılarının tümör antijenlerine karşı immün yanıtı tetikleme konusunda yeni bilgiler sunduğunu söyleyen çalışmanın baş yazarı Prof. Dr. John Morris, “Yakın zamanda, insanlardaki İnterlökin-15 (IL-15), cilt kanserinin bir tipi olan melanomlu hastalar ve renal kanser hastalarının tedavisi için klinik çalışmalarımızdan önemli sonuçlar bekliyoruz.

Bu çalışmada, IL-15 ve IL-15R-alfa olarak adlandırılan IL-15’in hücre yüzey reseptörünü üretentümörleri hedefleyen bir aşılamanın etkililiğini ve tümör antijenlerine karşı immün yanıtı regüle etme ve artırma yeteneklerini inceledik. Hem IL-15 hem de reseptörü IL-15R?’nin varlığının, hücre-yüzey proteininin üretimini ve

IL-15’in salınmasını artırdığını ve dolayısıyla tümör hücrelerini çoğalmaktan alı koyduğunu gösterdik” diyor.

IL-15 ve IL-15R üreten modifiye tümör hücreleriyle aşılamanın hayvan modellerinde tümör büyümesini yavaşlattığını ve sağkalımı artırdığını söyleyen Prof. Dr. Morris, şu bilgileri paylaşıyor: “Dahası, immün yanıtı kontrol eden hücreler (CD8+ T-hücreleri ve NK hücreleri) bu tümörlerde, gerçek bir immün yanıt kanıtı gösterdi. IL-15, immün yanıtı artırabilen, güçlü bir pro-inflamatuvar proteindir. Bulgularımız, tümör hücrelerini IL-15 ve IL-15R üretmek için genetik olarak değiştirmenin bu tümör hücrelerinde bulunan tümör antijenlerine karşı immün yanıtı neden olduğu ve immün yanıtı artırdığını ve bu antijenleri hedefleyen bir aşı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.”

KAYNAK: Vaccination with tumor cells expressing IL-15 and IL-15R? Inhibit smurine breast and prostate cancer. J C Morris, B A Black, P Mannan, J P Allison, J C Steel. Gene Therapy. DOI: 10.1038/gt.2014.10



mKRRK tedavisinde sağkalım süresi artarken yan etkiler azalıyor

Metastatik kolorektal kanser (mKRRK) tedavisinde son dönemde kullanıma giren yeni ajanlarla birlikte tedavi başarısı ve sağkalım sürelerinin kademeli olarak arttığını söyleyen Acibadem Maslak Hastanesi Tıbbi Onkoloji uzmanı Doç. Dr. Taner Korkmaz, yeni tedavi seçeneklerinin bu hasta grubunda yan etkileri azaltırken yaşam kalitesinde belirgin farklar yaratabildiğini de ayrıca belirtti. Doç. Dr. Taner Korkmaz, metastatik kolorektal kanseri tedavilerindeki güncel gelişmeler ve tartışmalar ile ilgili kapsamlı bir söyleşi yapma imkanı bulduk.

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde seçenekler artıyor

● mKRK tedavisinde son yıllarda yaşanan en önemli gelişme sizce neydi?

Kanımca, mKRK tedavisinde son yıllardaki en önemli gelişme, tartışma götürmeyecek şekilde, KRAS ve NRAS'ın prediktif biyobelirteç olarak belirlenmesi ve sonrasında bunun kliniğe yansması olarak tedavide kullanımları artan anti-EGFR monoklonal antikorlar (Panitumumab ve Setuksimab) ile oldu. Bu sınıf ajanlar, aflibercept-ramicurumab-regorafenib gibi istatistiksel anlamlılığı olup, klinik etkinliği sınırlı birçok hedefe yönelik ajana kıyasla, genel yanıt oranı- progresyona kadar geçen süre ve ortalama sağ kalım parametrelerini belirgin iyileştiren ajanlar oldular. Anti-EGFR ajanlar, belirgin bir prediktif biyobelirteç ile kullanılmaları nedeniyle, endikasyonları dahilindeki metastatik kolorektal kanser tanısı almış hastaların tedavisinde kullanıldıklarında, aynı zamanda maliyet etkin de olan, önemli ajanlar.

Başlangıçta anti-EGFR sınıfındaki bu ajanlar için tek negatif prediktif faktör olarak KRAS exon 2 (kodon 12 ve 13) mutasyonu tespit edilmişti. Ancak daha sonra yapılan analizler gösterdi ki, anti-EGFR ajanların etkili olamayacağı popülasyonun tanımlanmasında, KRAS ekson 3, 4 ve NRAS ekson 2-3-4 mutasyonları da aynen KRAS ekson 2 mutasyonuna benzer bir şekilde negatif prediktif biyobelirteç olarak rol oynamaktalar. Bu analizlerin sonucunda artık biz, bu sınıf ajanların daha etkili olarak kullanılabileceği, daha da selektif bir grup tanımlayabilmekte ve bu hasta popülasyonunda (RAS WT) anti-EGFR ajanların tedavi etkinliğini daha da artırabilmekteyiz.

Kolon kanserinin tarihsel sürecine baktığımız zaman, ortalama sağ kalım, 1980'li yıllarda anti-metabolitler ile 10 ay civarındayken, oksaliplatin, irinotekan ve bevasizumab kombinasyon tedavilerinin sıralı kullanımı ile 20-25 aylara kadar uzadı. Daha sonraki yıllarda anti-EGFR ajanlar ile yapılan FIRE ve SWOG 80405 çalışmalarında, ortalama sağkalım süresi 30-35 aylara kadar çıktı. Panitumumab'ın FOLFOX rejimi ile kombine olarak kullanıldığı PEAK çalışmasında ise bu süre 40 ay olarak rapor edildi.



Hedefe yönelik ajanların kombine ve ardışık kullanımları ile iyi yanıtlar elde edilmesi sonucu, metastazektomi ve gelişen lokal ablatif yöntemlerin de doğru ve etkin kullanımı mümkün olmuştur ve bu sayede daha başarılı tedavi sonuçları elde edilmiştir.

● mKRK'de birinci basamak tedavide tedavi hasta özelliklerine göre nasıl şekillenmeli ve sonraki basamaklar nasıl planlanmalı?

Tümör yükü fazla olan ve tümörü rezeke edilemeyen metastatik kolon kanseri hastalarında, hastanın tümör mutasyon durumu en önemli kriter. RAS mutasyonu saptanmayan (wild tip/normal) hastalarda, FOLFOX veya FOLFIRI kemoterapi rejimleri ile birlikte anti-EGFR

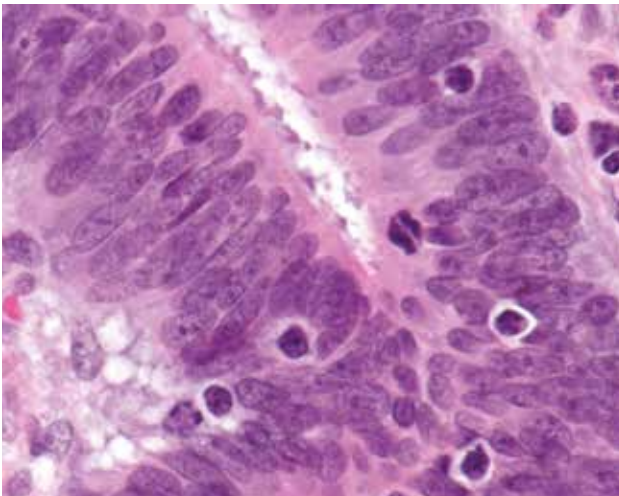
ajan tercihi klinik pratikte ön plana çıkmaktadır. RAS mutant hastalarda ise anti-VEGF'li bir kombinasyon tercih edilebilir. RAS/BRAF mutant ve ECOG performans skoru iyi olan hastalarda FOLFOXIRI ile anti-VEGF tercihi uygun bir seçim olmaktadır.

Hastalık seyri yavaş ve asemptomatik olarak değerlendirilebileceğimiz yaşlı ve ECOG performans skoru 2 olan hastalarda RAS mustasyon durumuna göre biyolojik ajan tercihleri, antimetabolit ajanlar ile birlikte değerlendirilebilir. Bir diğer önemli konu da 1. basamak idame tedavisi konusu. OPTIMOX çalışmalarında, okzaliptatin bazlı tedavi ile gelişen kümülatif toksisite (nöropati) nedeniyle, kombinasyon sonrası, belirli bir süre antimetabolit idame tedavisi uygulanması ile, tedavinin tamamen durdurulması karşılaştırıldığında, progresyona kadar geçen sürenin iyileştiği gösterilmiştir.

Hedefe yönelik tedavilerde ise idame yaklaşımı oksaliptatin ve antimetabolitle kombine bevasizumab için faz 3 çalışmalar (MACRO- stop and go- CAIRO 3 - SAKK-AIO 0207) değerlendirilmiş antimetabolit + bevasizumab, idame tedavi ile tedaviyi durdurmaya kıyasla, progresyona kadar geçen süreyi iyileştirmiş, tedavinin kombine olarak devamına kıyasla da, daha az toksisite ve özellikle nöropati açısından belirgin fayda sağlamıştır; genel sağ kalım açısından ise katkısının net olmadığını söyleyebiliriz. Bir diğer sonuç ise tek başına bevasizumab idamesinin de yalnızca izlemenden iyi olmadığıdır. Anti EGFR'lar için ise, bu tedavi yaklaşımı ile ilgili net veriler olmamakla birlikte, benzer bir strateji izlemenin uygun olduğunu düşünüyorum.

● **mKRK tedavisinde kullanılan anti-EGFR ajanların farkları nelerdir? Bu farklar ile ilgili düşüncelerinizi paylaşabilir misiniz?**

Bugün için mKRK tedavisinde kullanabileceğimiz iki farklı anti-EGFR biyolojik ajan mevcuttur. Öncelikle, iki ajan yapısal olarak farklıdır. Setuksimab, %34



fare komponentine sahiptir; yani kimerik yapıdadır. Panitumumab ise %100 insan monoklonal antikorudur. İki ajanın farklılıklarını bulmak için, farklı basamaklarda yapılan çalışma sonuçlarını çapraz karşılaştırma yapmanın doğru olmadığını düşünüyorum. Şu an için, her iki ajan arasındaki farklılığı anlamak için kullanabileceğimiz tek çalışma; her monoklonal antikoru tek ajan olarak kullanıldığı ve birebir karşılaştırıldığı ASPECCT çalışmasıdır ve bizim için bu anlamda yol gösterici olabilir.

ASPECCT bir faz 3 çalışma. Metastatik hastalıkta kemorefrakter KRAS exon 2 WT olan 1000 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Çalışma sonucuna baktığımızda, iki ajanın için de etkililik sonlanım noktaları ve cilt toksisite yan etkisi benzer oranlarda bulunmuştur. İki ajanın birbirinden farklılaştığı yan etkiler ise, hipomagnezemi ve infüzyon reaksiyonları olarak bulunmuştur. Setuksimab kolunda, kimerik yapıda olması nedeniyle grad 3-4 infüzyon reaksiyonları daha fazladır. Panitumumab kolunda ise, hipomagnezeminin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. ASCO 2015'de paylaşılan ASPECCT çalışmasının bir alt analizine baktığımızda ise, hipomagnezemi ile OS ve PFS arasında bir korelasyon bulunduğunu görmekteyiz. Çalışmada hipomagnezemi gelişen hasta grubunda, hipomagnezemi gelişmeyen hasta grubuna kıyasla, PFS ve OS sürelerinin, yaklaşık iki kat daha iyi olduğu gösterildi.

● **mKRK tedavisinde, anti-EGFR ajanlar ile birlikte uygulanan kemoterapi kombinasyonunun, anti-EGFR ajana göre farklılık göstermesi gerektiğini düşünüyor musunuz?**

Yapılan çalışmalara baktığınızda panitumumabın 1. basamakta oksaliptatin ve 2.basamakta irinotekan bazlı rejimler ile etkinlik gösterdiği çalışmaları mevcut. Setuksimabın CRYSTAL çalışmasında irinotekanlı rejimlerle etkin olduğu gösterildi. 1. basamak Faz 3 çalışmalar olan NORDIC ve COIN çalışmalarında KRAS WT hastalarda setuksimabın okzaliptatin bazlı rejimlerle çıkan olumsuz sonuçlar tartışma konusu olmuş daha sonra bu negatif sonuçların bolus 5 FU veya oral analogu olan kapesitabinden kaynaklanabileceği iddia edilmişti. Daha sonra yayınlanan SWOG 80405 çalışmasında FOLFOX veya FOLFIRI ile setuksimab sonuçlarına bakıldığı zaman tedavi etkinliği açısından bir fark olmadığı gözlemlendi.

● **Anti-EGFR tedavi sırasında meydana gelen cilt döküntüsü bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir mi?**

İster monoklonal antikor, isterse tirozinkinaz inhibitörleri olsun, anti-EGFR sınıfında olan ilaçların tümü ile yapılan tedaviler sırasında, bir sınıf etkisi olarak dermatolojik yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Dermatolojik yan etkilerin en sık görülen formu ise cilt döküntüsüdür. Panitumumab ve setuksimab ile yapılan çalışmalarının alt analizlerinde, cilt

döküntüleri gözlemlenen hastalarda, bu yan etki gözlenmeyen hastalara kıyasla, daha iyi PFS ve OS sürelerine ulaşıldığı açıklanmıştır. Ayrıca orta veya şiddetli cilt döküntüsü gözlenen hastalarda, cevap oranları arasında korelasyon bulunmuştur.

Bu sonuçlar, cilt toksisitesinin, anti-EGFR ajanların daha etkin olabileceği bir hasta grubunu tanımlayabilmek adına prediktif bir faktör olarak klinikte kullanabileceğini göstermiştir. Ancak, bu sonuçlar, döküntü olmayan hastalarda tedavi değişikliği yapılmalı anlamına da gelememeli diye düşünüyorum.

● **Deneyimlerinize dayanarak anti-EGFR ajanlara bağlı yan etkilerin yönetimi konusunda neler önerirsiniz?**

Hastaların tedavi öncesi özellikle yaşayabilecekleri olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi gerekiyor. Ayrıca yan etki yönetiminde proaktif yaklaşım ve multidisipliner ekip yönetimi büyük önem taşıyor. Bu yaklaşım ile olası yan etkiler kontrol edilebilir ve hastanın tedaviye uyumu sağlanabilir. Uygun yan etki yönetimi ile, tedavisi sırasında ilaç doz azaltımı veya doz erteleme riski azalan hastalar ise, tedaviden daha fazla yarar görebilir.

Cilt döküntüsü kontrol edilebilir bir yan etkidir. Profilaktik tetrasiklin kullanımı, güneş maruziyetini azaltma ve önleyici nemlendirici kremlerin kullanımı cilt döküntü derecesini azaltmaktadır. Eğer yine de döküntünün derecesi yüksek ise, o zamane üre bazlı veya steroidli kremler kullanılabilir. Eğer ihtiyaç duyulursa, tedaviye doksisisiklin de eklenebilir. Diyare için de, hastaların günde en az 6-8 bardak su içmesi gerekir. Ayrıca bağırsak motilitesini azaltıcı gıdalar olan elma püresi, muz, patates ve pirinç tüketilmelidir. Yüksek dereceli diyare ile karşılaşıldığında ise, lopermid ve lomotil kullanımı faydalı olacaktır.

● **mKRK tedavisinde hasta rezeke edilebilir duruma gelse de, maksimum yanıt almak için beklemeli miyiz?**

Ben, tümör rezeke edilebilir duruma geldiği anda yapılan metastazektominin en uygun yaklaşım olduğunu düşünüyorum. Maksimum yanıt stratejisinde, mevcut metastazın radyolojik olarak kaybolması, metastazektomiye riske atmakta, bu durum da, o odakta yüksek oranda mevcut tümör hücreleri olması nedeni ile prognozu olumsuz olarak etkileyebilir ve hasta küratif tedavi şansını kaybedebilir.

Sonuçlar, cilt toksisitesinin, anti-EGFR ajanların daha etkin olabileceği bir hasta grubunu tanımlayabilmek adına prediktif bir faktör olarak klinikte kullanabileceğini göstermiştir. Ancak, döküntü olmayan hastalarda tedavi yapılması gerektiği anlamına gelememeli

● **Anti-EGFR ilaçların tedaviye eklenmesi ile daha yüksek yanıt oranı elde edildiğini ve daha fazla karaciğer rezeksiyonu gerçekleştirilebildiğini biliyoruz. Rezeksiyon sonrasında tedavi nasıl olmalıdır?**

Bu konu kolon kanserindeki gri alanlardan biri. Cerrahiye göre preoperatif FOLFOX kullanımının progresyona kadar geçen süreyi uzattığı gösterilmiştir. KRAS exon 2 WT hastaların dahil edildiği NEW EPOC çalışmasında ise peroperatif FOLFOX tedavisine setuksimab ilavesi, PFS'yi belirgin şekilde olumsuz etkilemiştir. bevasizumab veya panitumumab için böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

Fakat metastatik hastalıkta, metastazektomi öncesi dönemde, rezektabiliteyi arttırmak, hızlı ve yüksek yanıt oranı elde etmek için, anti-EGFR içeren tedavi rejimlerinin kullanımı, özellikle bu onkolojik prensipler göz önünde bulundurulduğunda, son derece rasyonedir.

Şu an için, R0 ve hatta R1 metastazektomi yapılabilen hastalarda, postoperatif dönemde hedefe yönelik ajanların tedavilere eklenmesinin, klinik çalışmalar dışında pratik uygulamalarımızda yeri olduğunu düşünmüyorum. Bu düşüncemi, evre 3 kolorektal kanserde yapılan bevasizumab ve setuksimab çalışmalarında elde edilen negatif sonuçlar da destekledi. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalar sonrasında elde edilebilecek pozitif sonuçlar, bu grup hastalarda, özellikle tedavi rejimlerini ve sürelerini belirleyebilmemizde yol gösterecektir.





www.jamison.com

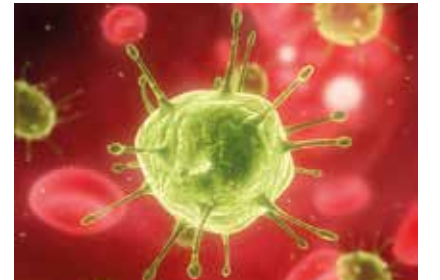
Kişiselleştirilmiş kanser aşılarının kullanım alanı artacak

Son yıllarda yapılan araştırmalar, kişiselleştirilmiş kanser aşılarının tüm kanser tiplerinde kullanılabileceği konusundaki bulguları güçlendiriyor. ESMO İmmüno Onkoloji Sempozyumu'nda bir sunum yapan Prof. Dr. Harpreet Singh, yakın gelecekte her hasta için kişiselleştirilmiş antijen içeren kanser aşılarının mümkün hale geleceğini belirtti. Kişiselleştirilmiş aşıların tüm kanser tipleri için umut vaat ettiğini dile getiren Prof. Dr. Singh, kişiselleştirmenin adoptif hücre tedavisine de uygulanabileceğini ileri sürüyor.

En yaygın ve en agresif beyin kanseri olan gliyoblastom'daki kişiselleştirilmiş aşıları test eden ve AB tarafından desteklenen GAPVAC çalışmanın bilimsel koordinatörü olan Prof. Dr. Singh: "Kanser immünoterapisindeki en büyük engellerden biri T hücreleri tarafından tanınabilecek uygun kanser hedeflerinin keşfidir. GAPVAC çalışmasında Gliyoblastom hastalarını kişiselleştirilmiş antijenler içerdiği için her hasta için ideal olan aşılar ile tedavi etmeyi hedefliyoruz" diyor.

GAPVAC çalışmasındaki bütün hastalar için araştırmacılar tümörde ifade edilen genleri, insan lökosit antijeni (HLA) reseptöründe sunulan peptidleri (yani T hücrelerinde görülecek peptidler), kanser spesifik mutasyonları ve immün sisteminin belli antijenlere yanıt oluşturma yeteneğini tespit edecekler. Bu bilgiye dayanarak, aktif olarak kişiselleştirilmiş aşılar (APVAC) olarak adlandırılan iki aşı oluşturulacak ve konvansiyonel cerrahiden sonra uygulanacaktır.

Bu alandaki ilk aşı gliyoblastom tedavisine uygun olarak tespit edilen 72 hedeflik bir depodan hazırlanacak. Bu peptidler üretildi ve hastalara aşılanmak için raflarda yerini aldı. Hastalara kendilerinin ifade ettikleri ve





immün sistemlerinin yanıt oluşturabileceği peptidlerden bir kokteyl verilecek. Prof. Dr. Singh, şu saptamada bulunuyor: “Mesela, bir hasta tümördeki 72 hedeften 20’sini ifade edebilir. Eğer hastanın immün sisteminin 20 hedeften beşine yanıt oluşturabileceğini öğrenirsek 5 peptidi karıştırıp hastaya veririz. Peptidleri kullanıma hazır olarak karıştırırız ancak kokteyl her hasta için değiştirilir çünkü hastaların biyobelirteçlerine eşlenmiştir.”

GAPVAC’ın iki temel amacı olduğunu dile getiren Prof. Dr. Singh, “Birincisi, kişiselleştirilmiş aşılarda uygulanabilir olduğunu göstermektedir çünkü bu şimdiye kadar kanser immünoterapisinde yapılan en karmaşık çalışmalardan biridir. İkincisi ise kişiselleştirilmiş olmayan antijenli aşılarla kıyasla bu hastalarda çok daha iyi biyolojik yanıt alabileceğimizi göstermektedir” diyor.

Prof. Dr. Singh’in önceki araştırması kişiselleştirilmiş olmayan antijenli aşının renal hücreli kanserli hastalardaki Faz I ve Faz II çalışmalarda daha iyi hastalık kontrolüne ve daha uzun genel sağkalıma neden olduğunu göstermiştir. Prof. Dr. Singh: “Kişiselleştirilmiş olmayan aşılarda için belirli bir kanserli birçok hasta tarafından paylaşılan kullanıma

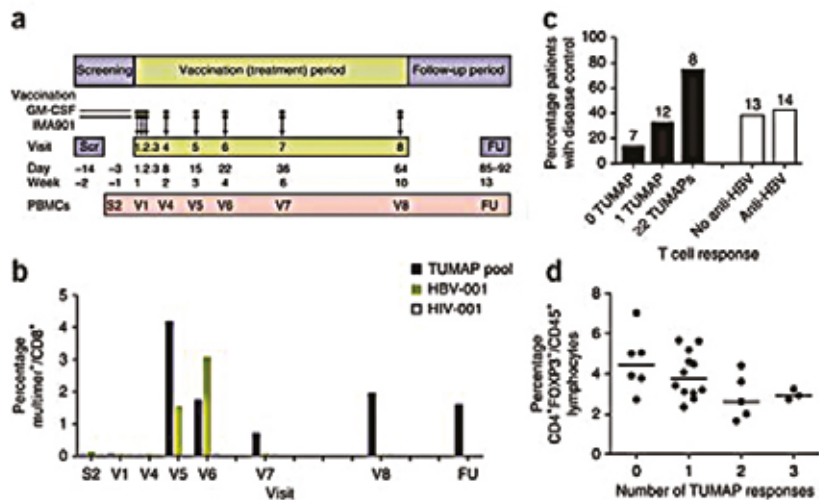
hazır peptid hedeflerini kullandık. Bu yöntemi kullanarak renal hücreli kanserli, kolorektal kanserli ve gliyoblastomlu hastaları başarılı bir şekilde aşıladık.

Bu araştırma boyunca çok az hastada ve olağanüstü durumlarda sadece tek bir hastada görülen diğer hedefler tespit ettik. Sıklıkla bu daha az nadir peptidler daha kalitelidir, yani kanserli hücrelerde spesifik olarak daha çok görülür ve daha yüksek düzeylerde meydana gelir. Bu da bizi belirli bir hasta için ideal hedefler dizisi içeren kişiselleştirilmiş kanser aşıları geliştirmeye itti. Kullanıma hazır aşılarından bile daha etkili olacağını umuyoruz” diyor.

Meme kanserinde trastuzumab’ın kullanımını örnek gösteren Prof. Dr. Singh, sözlerini şöyle sürdürdü:

“Trastuzumab aslında meme kanserli her hastaya verilmekteydi ve etkinliği bir alt kümede görüldü. Şu an meme kanseri hastalarının yalnızca %20’si trastuzumab almaktadır ve kişiselleştirilmiş tarafı ise Her2’nin (hedef) azlığına dayanmaktadır. Buradan şu sonuca varabiliriz, bu durum kişiselleştirme aşıları ile sınırlı değildir, daha geniş olarak kanser immünoterapisine uygulanabilen genel bir ilkedir. Aşılarla işe başladık ancak kişiselleştirilmiş antijenlerin adoptif hücre tedavisinde nasıl kullanılacağı üzerine de düşünüyoruz.”

Kaynak: *Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival.* S. Walter, T. Weinschenk, F. Hongo, N. Takaha, S. Stevanovic, C. Reinhardt, H. Jasuja. *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/nm.2883



FDA, kansere karşı ilk virüs tedavisini onayladı

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), deri ve lenf nodlarındaki melanom lezyonlarının tedavisi için ilk onkolitik virüs tedavisi olan Imlygic'i (talimogene laherparepvec) onayladı. Cerrahi müdahale ile alınamayan deri ve lenf nodlarındaki melanomun tedavisi için onaylanan ilk virüs tedavisi niteliği taşıyan yeni ilacın antibiyotiğin keşfi kadar önemli olduğu belirtiliyor. Imlygic tedavisi uygulanan hastalarda karşılaştırma grubuna göre, çok belirgin şekilde deri ve lenf nodu lezyonlarında azalma olurken, bu hastalar kontrol grubuna göre 20 ay daha uzun yaşadı.

Tıp tarihinde bir eşik daha aşıldı

Imlygic adı altında pazarlanan talimogene laherparepvec, tümörler içinde replike olması ve bir immünostimulatör protein—granülosit-makrofaj koloni-stimulan faktör (GM-CSF) üretmesi için tasarlanan genetiği değiştirilmiş bir herpes simpleks virüsünden oluşuyor.

Onay süreci ile ilgili bir açıklama yapan FDA'nın Biyolojik Ürün Değerlendirme Merkezi direktörü Dr. Karen Midthun, "Melanom, ilerleyip vücudun diğer bölümlerine yayılarak tedavi edilmesi güç hale gelen ciddi bir hastalıktır. Türünün ilk örneği olan bu ilacın onayı ile hastalar ve sağlık uzmanları melanom için yeni bir tedavi elde etmiş oluyor."

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA), tedavilerin ileri evre melanomlu daha fazla hastaya erişmesi için çalışmadan elde edilen bulguları ayrıca değerlendiriyor.

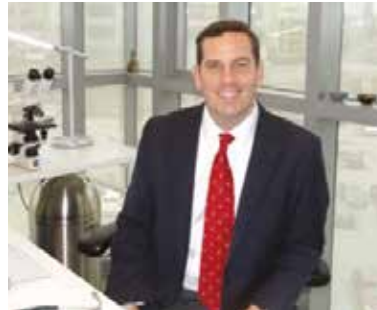
ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre, 2015 yılında yaklaşık 75 bin Amerikalı melanoma teşhisi aldı ve neredeyse bunların 10 bini hayatını kaybedecek. Imlygic'in FDA tarafından onaylanması ile birlikte hastalar yeni bir tedavi seçeneğine kavuşmuş oldu. Imlygic ile bir tedavi kürü, melanom lezyonlarına yapılan enjeksiyon serilerinden oluşuyor. İlk enjeksiyondan, üç hafta sonra ikinci doz uygulanıyor ve başka tedavi gerekmediği sürece veya tedavi edilecek enjeksiyonlu lezyon

Yeni tedavi konseptini geliştiren Prof. Dr. Jason Chesney, FDA onayı ile birlikte yeni bir evreye girildiğini belirterek şu saptamayı yapıyor:

"Bu kanserle savaşta çok önemli yeni bir silah! Kanser hücrelerini istila etmek ve onları içeriden yıkmak için genetiği değiştirilmiş virüslerin kullanılması antibiyotiğin keşfi kadar önemli bir adım. Bu tedavinin başka kanser türlerinde de kullanılabilmesi için çalışmalarımız sürüyor."

kalmayana kadar en az altı ay boyunca iki haftada bir ilave dozlar enjekte ediliyor.

Imlygic güvenliliği ve etkinliği, cerrahi olarak alınamayan metastatik melanomlu 436 katılımcıyla yapılan çok merkezli bir çalışma ile değerlendirildi. Katılımcıların deri ve lenf nodlarındaki melanom lezyonları, en az altı ay boyunca veya enjeksiyonlu lezyon



Prof. Dr. Jason Chesney



kalmayana kadar Imlygic veya karşılaştırma tedavisi ile tedavi edildi. Çalışmada, minimum altı ay boyunca Imlygic uygulanan katılımcıların %16.3'ünün, karşılaştırma tedavisi uygulanan katılımcıların ise %2.1'inin deri ve lenf nodu lezyonlarının büyüklüklerinde azalma olduğu saptandı. Bununla birlikte, Imlygic'in genel sağkalımı iyileştirdiği veya beyne, kemiğe, karaciğere, akciğerlere veya başka iç organlara yayılan melanom üzerinde etkisi olduğu henüz gösterilmemiş değil.

Klinik çalışma katılımcılarında gözlenen en yaygın yan etkiler yorgunluk, üşüme, ateş, bulantı, grip benzeri semptomlar ve enjeksiyon yerinde ağrıydı. Imlygic, değiştirilmiş canlı bir onkolitik herpes virüsü tedavisi olduğundan, herpes virüs enfeksiyonu da gözlenebiliyor. Bu göz önüne alındığında, Imlygic'in immün sistemi baskılanmış veya hamile bireylere verilmesi önerilmiyor.

Imlygic, Thousand Oaks, Kaliforniya merkezli Amgen Inc.'nin bir yan kuruluşu BioVex Inc. tarafından geliştirildi.

Virüslerle kanser tedavisi için ilk başarılı çalışma

JGBCC Kanser Merkezi direktörü Prof. Dr. Jason Chesney ve uluslar arası bilim insanlarından oluşan ekip tarafından yürütülen çalışmada herpes virüsü ile tedavi edilen evre IIIb ila IV melanom hastalarında sağkalımın kayda değer oranda iyileştiği saptandı. Sonuçları, Journal of Clinical Oncology’de yayınlanan araştırmada UofL, viral immünoterapi, talimogene laherparepvec (T-VEC) uygulanan 436 hastanın dahil edildiği faz III klinik çalışmadan önemli veriler sağlandı. Çalışma kapsamında herpes simpleks-I virüsü patojenik olmayan, kanser öldürücü, immün stimüle edici olacak şekilde genetik olarak değiştirildi. Değiştirilen herpes virüsü, sağlıklı hücrelere zarar vermiyor ancak lezyonlara veya tümörlere enjekte edildiğinde replikasyona uğrayarak vücudun immün sistemini kanserle savaşması için stimüle ediyor.

Çalışmadan sağlanan bulguları “muhteşem” olarak tanımlayan JGBCC Kanser Merkezi direktörü Prof. Dr. Jason Chesney, “Erken evrede T-VEC uygulanan hastalar, farklı bir tedavi türü verilen hastalardan yaklaşık 20 ay daha uzun yaşadı. Tedavi bazı hastaların yaşamını ise yıllarca uzattı.”

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Avrupa İlaç Ajansı (EMA), tedavilerin ileri evre melanomlu daha fazla hastaya erişmesi için çalışmadan elde edilen bulguları ayrıca değerlendiriyor.

Journal of Clinical Oncology raporu, bu ay New England

Journal of Medicine dergisinde yayınlanan bir başka çalışmadan elde edilen Prof. Dr. Chesney’in bulgularının hemen ardından geldi. Makalede, kontrol noktası inhibitörleri ipilimumab ve nivolumab kullanılarak melanoma için immünoterapi tarif ediliyor. Hücre biyolojisinde, rolleri, immün

Talimogene laherparepvec ileri evre melanomlu hastalarda uzun süreli yanıt oranını iyileştiriyor

Özet / Bilimsel Zemin: Talimogene laherparepvec (T-VEC), sistemik antitümör immün yanıtlarını arttırmak için selektif olarak tümörler içerisinde replikasyona uğraması ve granülosit makrofaj koloni-stimülan faktör (GM-CSF) üretmesi için tasarlanan bir herpes simpleks virüs tip 1-türevi onkolitik immünoterapidir. T-VEC, randomize, açık etiketli faz III çalışmasında rezeke edilemeyen evre IIIB ila IV melanomlu hastalarda GM-CSF ile karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Cerrahi olarak rezeke edilemeyen enjektabl melanomlu hastalar, 2:1 oranında lezyonlar içi T-VEC veya subkutan GM-CSF uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanma noktası, bağımsız değerlendirmeye göre uzun süreli yanıt oranıydı (DRR; sürekli olarak ≥ 6 ay süren objektif yanıt). Önemli sekonder sonlanma noktaları genel sağkalım (OS ve genel yanıt oranıydı).

Bulgular: Randomize edilen 436 hasta arasında, DRR, T-VEC (%16.3; %95 CI, %12.1 ila %20.5) ile, GM-CSF (%2.1; %95 CI, %0 ila %4.5); odds ratio, 8.9; $P < .001$ ile olduğundan anlamlı oranda daha yüksekti. Genel yanıt oranı da T-VEC kolunda daha yüksekti (%26.4; %95 CI, %21.4 ila %31.5 v %5.7; %95 CI, %1.9 ila %9.5). Medyan OS, T-VEC ile 23.3 ay (%95 CI, 19.5 ila 29.6 ay) ve GM-CSF ile 18.9 aydı (%95 CI, 16.0 ila %23.7 ay) (risk oranı, 0.79; %95 CI, 0.62 ila 1.00; $P = .051$). T-VEC etkinliği, en belirgin olarak evre IIIB, IIIC veya IVM1a hastalığı olanlarda ve tedavi deneyimi olmayan hastalarda gözlemlenmiştir. T-VEC ile en yaygın yan etkiler (AE’ler) yorgunluk, üşüme ve pireksiydi. T-VEC ile tedavi edilen hastaların ≥ 2 ’sinde görülen tek grad 3 veya 4 AE, selülit (%2.1). Hiçbir ölümcül tedavi ile ilişkili AE meydana gelmemiştir.

Sonuç: BT-VEC, faz III klinik çalışmasında melanoma karşı terapötik yarar gösteren ilk onkolitik immünoterapidir. T-VEC, özellikle tedavi edilmemiş hastalarda veya evre IIIB, IIIC veya IVM1a hastalığı olanlarda iyi tolere edilmiş daha yüksek DRR ($P < .001$) ve daha uzun medyan OS ($P = .051$) ile sonuçlanmıştır. T-VEC, metastatik melanomlu hastalar için yeni bir potansiyel tedavidir.

sisteme kapanmalarını ve kanser hücrelerini öldürmemelerini söylemekten sorumlu iki immün kontrol noktası proteininin etkililiğini azaltıyor.

Çalışmada, iki inhibitörün enjekte edilmesiyle ileri evre melanomlu hastaların büyük bir bölümünde tümörlerin küçüldüğü gösterildi. JGBCC, dünya çapında hastaların kaydedildiği en büyük merkezlerden birisi ve burada nivolumab ile beraber uygulanan ipilimumabın, kanser immünoterapisi ile tedaviden sonra gözlenen en yüksek anti kanser etkinlik ile sonuçlandığı bulunmuştur.

Prof. Dr. Chesney ve ekibi, T-VEC ile immün kontrol noktası inhibitörü ipilimumabın kombine edildiği bir tedavi rejimi oluşturarak çalışmalarının başarısını bir adım daha ileri götürüyor. Kanser immünitesini hızlandırmak için yürütülen klinik çalışma, JGBCC ve diğer merkezlerde yapılacak. Prof. Dr. Chesney, "Kanser hastalarında sağkalımı büyük ölçüde iyileştiren yeni immünoterapi sınıfları geliştirerek insan immün sistemini kanser hücrelerini temizlemek üzere nasıl aktive edeceğimizi sonunda anlıyoruz. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ile kombinasyon halinde T-VEC'in yalnızca melanomda değil tüm kanser türlerinde kanserle ilişkil mortaliteyi azaltacağına inanıyorum ve bu yöntemleri geliştirmek için hızla ilerliyoruz."

Kaynak: Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. Robert H.I. Andtbacka, Howard L. Frances Collichio, Thomas Amatruda, Jason Chesney, Karl Lewis, Gregory A. Daniels, Yining Ye, Bin Yao, Jennifer Gansert and Robert S. Coffin. American Society of Clinical Oncology. 2015. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377



Kanser tedavisi için çok önemli bir adım! İlk kez bir onkolitik bir ajan onay aldı

Onkolitik virüs talimogene laherparepveci ve onun tedavi enjekte edilen melanom tümörlerinin boyutunu küçültme kapasitesini inceleyen faz III klinik çalışmadan elde edilen bulgular, Journal of Clinical Oncology'de yakın zaman önce yayınlandı. Araştırmaya göre, ileri evre melanom hastaları, nativ formu yaygın uçuğa neden olan herpes virüsünün genetiği değiştirilmiş formu ile tedavi edildiklerinde, uzun süreli yanıt oranında anlamlı iyileşme elde etti. Ardından FDA, elde edilen bu verileri değerlendirerek ilk onkolitik virüs tedavisi olan Imlygic'i onayladı. Çalışmanın yazarlarından birisi olan Rutgers Kanser Enstitüsü uzmanlarından Prof. Dr. Howard L. Kaufman, yeni tedavi ile ilgili olarak sorularımızı yanıtladı.

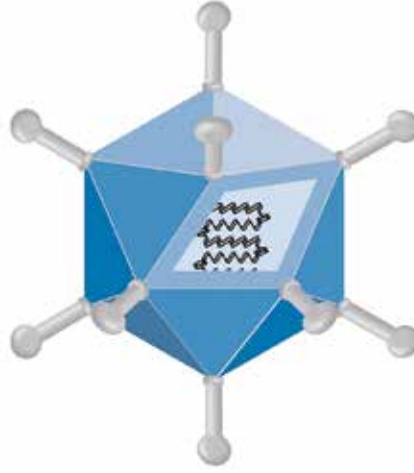
- Talimogene laherparepvec nedir ve nasıl işler?

Prof. Dr. Kaufman: Talimogene laherparepvec, herpes simpleks 1 virüsüne dayanan araştırmaya yönelik bir kanser tedavisidir. Genellikle, herpes simpleks 1 virüsü, yaygın uçuğa neden olur. Talimogene laherparepvec, iki viral gen silinerek daha güvenli hale getirilmiş ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (aynı zamanda GM-CSF olarak da bilinir) denilen bir molekül için insan genini kodlamak üzere daha da değiştirilmiştir. Talimogene laherparepvec, iki farklı mekanizma ile kanserle savaşmak üzere tasarlanmıştır. İlk olarak, virüs, kanserlere lokal olarak enjekte edildikten sonra normal dokuda değil, tümör dokusunda selektif olarak replikasyona uğrar. İkinci olarak, virüsteki GM-CSF, vücudun doğal immün sisteminin vücut boyunca kanserle savaşması için güçlenmesine yardımcı olur.

- Bu çalışmada neler bulundu ve bu bulgular neden anlamlı?

Prof. Dr. Kaufman: Global, randomize, faz III çalışmaya, potansiyel olarak ölümcül deri kanseri formu olan evre IIIB, IIIC ve IV melanomlu 436 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın primer hedefi, T-VEC denilen onkolitik virüs immünoterapisinin güvenliliği ve etkinliğinin tek başına GM-CSF ile tedavi edilen hastalarla kıyaslanarak değerlendirilmesiydi. 2013 yılında, - >>>>>

talimogene laherparepvecin ileri evre melanomlu hastalarda uzun süreli yanıtları gerçekten iyileştirdiği bildirildi. Bu, en az altı ay veya daha uzun süren tedavinin ilk 12 ayında objektif yanıt (hem enjeksiyon yapılan hem de yapılmayan tümörlerin boyutunda en az %50'lik bir azalma) olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, objektif yanıt elde eden hastalarda, yanıtların neredeyse %40'ı tam yanıtlardı.



Melanom immünoterapisinde büyük ilerleme, metastatik melanom hastaları için genel sağkalımda anlamlı bir iyileşme gösteren T hücreli kontrol noktası inhibitörü ipilimumab ile gelmiş ve 2011'de FDA onayı almayı başarmıştır. O zamandan bu yana, bir başka T hücreli kontrol noktası olan PD-1 inhibitörleri dahil melanoma karşı vaad veren birçok immünoterapi yaklaşımı test edilmiştir.

Önemli bir sekonder sonlanma noktası genel sağkalım değerlendirmesiydi ve bu veriler, hastaların talimogene laherparepvec ile tedavi edildiklerinde ölüm riskinde %21'lik bir azalma elde etmesiyle, talimogene laherparepvec ile tedavi edilen hastalarda iyileşmiş sağkalıma doğru bir eğilim göstermektedir.

Keşifsel bir alt set analizde, evre IIIB/C ve IVM1a melanomlu hastaların ve birinci basamak tedavi olarak talimogene laherparepvec uygulanan hastaların yanıt ve genel sağkalımda özellikle belirgin bir iyileşme elde ettikleri bulunmuştur. Bir diğer önemli bulgu ise, en yaygın yan etkilerin yorgunluk, üşüme, bulantı ve enjeksiyon yeri reaksiyonları olmasıyla çok tolere edilebilir bir güvenlik profiliydi. Bu veriler önemlidir çünkü bu çalışma, kanserli hastalarda onkolitik virüsle yapılan ilk randomize çalışmadır ve talimogene laherparepvecin güvenli olduğunu ve iyileşmiş sağkalıma doğru bir eğilimle uzun süreli klinik yanıtlarla sonuçlanabileceğini göstermektedir.

- İmmünoterapi kanser tedavisinde yeni bir kavram mı?

Prof. Dr. Kaufman: Hayır, immünoterapinin potansiyel vaadi yüzyılı aşkın bir süredir vardı ancak biz immün sistemin kanserle nasıl savaştığının moleküler ve sellüler temelini henüz yeni anladık. Tümör immün atağına yüksek oranda duyarlı görüldüğünden, melanom immünoterapi için bir model olmuştur. Interleukin-2, 1998 yılında FDA tarafından melanom tedavisi için onaylanan ilk immünoterapiydi.

T-VEC bulguları, diğer tedavilere yanıt vermeyen hastaların yarar sağlayabileceği kabul edilebilir bir güvenlik profili sergileyen yeni bir immünoterapi ajanı sınıfı sunmaktadır ve T-VEC, özellikle diğer ajanlarla kombinasyon halinde yararlı olabilir. Bu, birçoğu New Jersey'in Rutgers Kanser Enstitüsündeki ve ülke çapında diğer merkezlerdeki hastalarda uygulanan klinik çalışmalarda aktif olarak test edilmektedir.

- ABD Gıda ve İlaç Dairesi, bu tedavinin melanomlu hastalarda onayladı. Bu gelişme neden önemli?

Prof. Dr. Kaufman: Melanom, deri kanserlerinin en ölümcülüdür ve ileri evrelerinde veya vücudun diğer bölümlerine yayıldığında tedavi edilmesi zor olabilir. Melanomun yıllık insidans oranının son 20 yılda %70'in üzerinde artmasıyla, hasta sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı yeni yollar bulmaya devam etmemiz gerekiyor. Gelişim aşamasındaki yeni ilaçlar, melanom hastaları için büyük umut veriyor. Ek olarak, artık onkolitik virüsler melanomda kabul edilebilir risk /yarar profili gösterdiğinden, bu tedavi, opsiyonlarının daha sınırlı olduğu diğer kanser türlerinde mutlaka test edilebilir.



ASCO – 2015

Aydınlanma ve Yenilik

Dünyanın en yüksek katılımlı onkoloji kongresi olma özelliğini taşıyan “Amerikan Klinik Onkoloji Derneği”nin (ASCO) yıllık toplantısı dünyanın farklı bölgelerinden ve Amerika Birleşik Devletleri’nden, kanserin farklı alanlarında çalışan 35 bini aşkın kişinin katılımı ile Şikago’da yapıldı. Kongre ve ASCO’nun başkanı Dr. Peter Yu, kongreye gönderilen bildirilerin sayısının 6000 civarında olduğunu ve geçen yıldan %7.5 daha fazla olduğunu açıkladı. 100’ü aşkın ülkenin katılımı zaten ASCO’nun “ASCO international” isimli birimini daha aktif hale getirmekte ve ASCO uluslararası alanda önemli bir oyuncu olarak bulunmakta. Bu yılın teması da zaten “Illumination and innovation” yani “Aydınlanma ve Yenilik” olarak belirlenmiş.

Prof. Dr. Tezer Kutluk

*Dünya Kanser Kontrol
Örgütü (UICC) Başkanı &
Hacettepe Üniversitesi
Pediatrik Onkoloji Dalı*



1995 yılında ASCO üyesi olduğum zaman o yıllardaki toplantılara sanırım 5000 kadar bir katılım gerçekleşiyordu. Gerek kanserin öncelikli bir sağlık sorunu olarak sağlığın gündemine oturması, dünya nüfusunun artışı sonucu kanserli hasta sayılarının artması, kanser araştırmalarının günümüzde öncelikli araştırmalar haline gelmesi gibi nedenler bu kongreyi onkolojinin en öncelikli kongrelerinden birisi haline getirdi. Bir Amerikan Derneği olan ASCO’ya gelen talepler uluslararası üyelerin sayısının 10.000’i aşmasına yol açtı.

Yakın yıllarda çok konuşulan hedefe yönelik tedaviler, artık ASCO’nun programına iyice yansımış, kanserin oluş mekanizmalarına yönelik tedavilerle ilişkili araştırmalar programda oldukça geniş bir yer tutmakta idi. Başka bir deyişle, klasik yaklaşım olan “kanserin hangi organ ve hangi dokudan köken aldığına göre planlanan tedaviler” artık giderek “bir tümörde hangi

moleküler mekanizmalar sorumlu ise onlara yönelik tedaviler” haline dönüşmekte idi. Özellikle immünoonkoloji alanındaki ilaçlar büyük umutlar sunmakta, gelecek için mevcut durumdan daha iyi noktalara gelineceğine yönelik büyük umutlar vermekte. Melanomda kombine tedaviler, akciğer kanserlerinde nivolumab, hepatosellüler kanserlerde nivolumab, kolon kanserlerinde pembrolizumab benim izlediğim bazı örneklerdi. Görünen o ki, PD-1 inhibitörleri immünoterapide bir dönem başlatıyor.

Bir taraftan yeni tedaviler ayrıntıları ile tartışılırken, öte yandan kanser kontrolünün farklı alanlarına yönelik çok sayıda toplantı



kongreyi “bir bilim şöleni haline” dönüştürmekte adeta. Örneğin, 29 Mayıs günü “küresel onkoloji sempozyumuna” katıldığımda farklı ülkelerden katılımcıların patoloji hizmetlerine erişimde, cerrahiye erişimde, kemoterapi ve radyoterapiye erişimde sorunları eşitsizlikleri dile getirmeleri ve bunlara yönelik önerileri benim açımdan dikkat çekici idi. Zaten, ASCO “Journal of Global Oncology” isimli yeni bir dergi çıkartmaya başlayacağını da bu sempozyumda ve kongre süresince katılımcılara duyurmuş oldu.

Açılış oturumunda Dr. Michael Porter’ın sağlık hizmetlerinde üretilen hizmetle ilişkili sonuç ve çıktılarının maliyetle ilişkilendirilmesine yönelik “value based health care” başlıklı konferansı da oldukça ilgi ile izlediğim konferanslardan birisi oldu. Bilgiye erişimde “online” onca kolaylığa rağmen ASCO uzun yıllar kalabalık bir katılım sağlayacak görünüyor.

ASCO – 2015

İmmüno onkolojinin kanser tedavisinde önemli bir alternatif olarak ortaya çıktığı ve yıldızının parladığı yıl...

ABD Chicago'da gerçekleşen ASCO 2015, 32 bin kişilik katılımcı ile gerçekleşti.

Onkoloji alanındaki en son gelişmelerin paylaşıldığı bu kongrede bu senenin en gözde konusu; immüno onkoloji alanındaki gelişmelerdi. Sadece malign melonoma ve akciğer kanseri değil, HCC, Glioblastoma, ürogenital kanserler, baş-boyun kanserleri, kolon kanseri ve de hematolojik maligniteler de dahil olmak üzere pek çok farklı kanser türünde de immüno onkolojik uygulamaların etkinliği ve güvenliliği tartışıldı.

İmmüno onkoloji, kişinin kendi bağışıklık sisteminin başta kanser olmak üzere, çeşitli hastalıklarla savaşması için kullanılan tedavilere verilen genel bir isimdir. Genel olarak iki farklı mekanizma üzerinden yürümektedir:

- **Kişinin immün sisteminin, daha çok çalışarak ve daha zeki bir hedefleme ile kanserli doku ve hücrelere saldırması,**
- **Kişilere direkt olarak, insan yapımı immün sistem proteinleri gibi, temel immün sistem komponentlerinin verilmesi.**

1990'lı yılların başından itibaren, melanom, RCC, mesane ve prostat kanserlerinde, IL2, interferon, BCG ve Sipuleucel T gibi immünoterapi rejimleri kullanılmaya başlanmış,



Prof. Dr. Ahmet ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Öğretim Üyesi

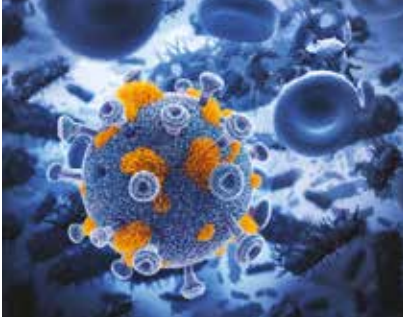
aynı zamanda da çeşitli kanserler için geliştirilmeye çalışılan aşı tedavileri de her dönem için umut olmaya devam etmiştir. Şu ana kadar yapılan aşı çalışmaları ile tam olarak istenen sonlanım hedeflerine ulaşamamış olmakla beraber, özellikle 2011 yılı itibarıyla metastatik melanomda, sonrasında da akciğer kanseri tedavilerinde uygulanan yeni immünoterapi ajanlarının elde ettiği sağkalım avantajları, immünoterapi yaklaşımını kanser tedavisinde yeni bir çağın başlangıcı haline getirmiştir.

Yeni immünoterapi çağı ilk olarak 2011 yılında, bir immün check point inhibitörü olan CTLA-4 inhibitörü ipilimumabın, metastatik



melanom tedavisinde sağ kalım farkı yaratması sonucunda başlamış, sonrasında ise bir başka immün check point inhibitörü olan PD-1 (programmed death-1) ve bunun ligandı olan PDL-1 mekanizmaları üzerinden çalışan yeni moleküllerin, başta melanom, akciğer ve RCC'de elde ettikleri yüksek yanıt oranları ve anlamlı sağ kalım avantajları ile hız kazanarak devam etmiştir.

CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit antijen 4), aktive olmuş T lenfositlerin yüzeyinde eksprese olan ve doğal fizyolojik süreçte, (muhtemelen) yüksek immün sistem faaliyeti sonucunda ortaya çıkabilecek olan otoimmüniteden koruyan bir kontrol noktası inhibitörüdür.



Bununla beraber, son yıllarda daha iyi anlaşılmış olan kanserin immün sistem elemanlarından kaçış mekanizmaları düşünüldüğünde de önemli kontrol noktası yollarından bir tanesi olarak tanımlanır. Lenfoid organlarda yürüten bir mekanizma olan ve T hücre olgunlaşmasında priming faz olarak da ifade edilebilen bu inhibitör mekanizmanın %100 human IgG1 olan ipilimumab ile inhibe edilmesi, T hücre aktivasyonu ve böylece immün sistem stimülasyonu ile sonuçlanır. Bu noktada immün sistemin, kanserle savaşması için yönlendirilmiş olması söz konusudur.

Bir başka immün sistem check point inhibitörü olarak tanımlanmış olan PD-1 ve ligandı olan PDL-1 ise, T hücre olgunlaşmasında aktivatör faz olarak ifade edilebilen ve priming fazı tamamlayarak lenfoid organlardan periferik dokulara ve tümör mikroçevresine göç etmiş T hücrelerinin, direkt olarak tümör hücreleri ile temasları sırasında kurdukları co-stimülatör bağlantı noktaları olup, yine, (CTLA-4 gibi) aktive olmuş T hücrelerinin inaktivasyonu ile sonuçlanır.



PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ve PDL-1' in (atezolizumab ve MEDI4736) %100 human ya da humanized Ig'ler ile inhibisyonu da, inaktive olmuş T hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu iki immün sistem kontrol noktası hedeflerinin, sitotoksik tedavilere göre, görece daha geç başlayan etkileri, historik kanser tedavilerinde görülmediği şekilde uzun süreli bir etki olabilmekte. Örneğin; ipilimumab ile, metastatik melanom hastalarının sağ kalım eğrileri, kemoterapi rejimlerinden beklenmediği şekilde, 3 yıl ve sonrasında %20-25 olgu için plato ortaya çıkmıştır.

“ İmmünoterapi ile ilgili bilgi ve tecrübeler arttıkça, kombinasyon çalışmaları da yapılmaya ve umut veren sonuçlar alınmaya başlanıyor ”

Bu yıl 2015 ASCO'da, başta nivolumab olmak üzere, pembrolizumab ve atezolizumab verileri oldukça ilgi çekmiştir. İmmünojenisitesi oldukça yüksek bir tümör olarak kabul edilen melanomun metastatik hastalığında, nivolumab ve pembrolizumabın (PD-1) yüksek etkinlik ve sağkalım gösteren çalışmaları paylaşılmış olmakla beraber, nivolumab + ipilimumab kombinasyonu ile elde edilen %88'lik 2. yıl OS ve faz-2'de %22, faz-3'de %11.5'leri bulan “tam yanıt” oranları, immünoterapi yaklaşımının kanser tedavisindeki potansiyeli hakkında katılımcılara önemli fikirler verdi. Melanom dışında akciğer kanserinde de gerek skuamöz hücreli KHDAK, non skuamöz KHDAK ve KHAK'inde paylaşılan PD-1 (nivolumab) dataları oldukça ilgi çekmiştir. Nivolumab'ın, özellikle birinci basamak tedaviye progresyon sonrasında kısıtlı tedavi seçeneği ve

düşük yanıt oranları ile karakterize olan, skuamöz hücreli KHDAK'nde açıklanan Faz-3 çalışma sonuçları ilgi çeken verilerden oldu. Nivolumab, kontrol kolu olan docetaxele kıyasla 1. yılda, %OS, mOS ve %PFS'de sırasıyla %42 vs %24; 9.2 ay vs 6 ay ve %21 vs %6.4 ile anlamlı bir fark ortaya koydu. Bununla beraber Grade 3/5 yan etkilerin oranı nivolumab lehine anlamlı oranda düşüktü (%7 vs %57). Benzer olarak, non skuamöz KHDAK'nde de yapılmış olan bir faz-3 çalışmada, platin bazlı bir tedavi (ve ALK/EGFR(+) hastalar için TKİ tedavileri) sonrası progresse olmuş hastalarda nivolumab ile ölüm riskinde %21 azalma gözlenmiştir.

Nivolumabın solid tümörler dışında, hematolojik malignitelerden olan hodgkin lenfoma da ortaya koyduğu etkinlik, yüksek düzeyde PDL-1 ekspresyonu olduğu bilinen HL için de, immünoterapi mekanizmalarının iyi çalışabileceğini düşündürüyor.

Bununla birlikte, şu ana kadar immünoterapi için en iyi tanımlanmış tümörler olan melanom ve skuamöz hücreli KHDAK çalışmalarında, yüksek PDL-1 ekspresyonu, pembrolizumab çalışmalarında bir etkinlik değerlendirme parametresi



olarak ifade edilmekle beraber, nivolumab çalışmalarında, bu durum tartışmalıdır. PDL-1 ekspresyonu, farklı zamanlarda farklı sonuç verebilmesi, aynı tümörde heterojen olabilmesi, çok az merkezde bakılabiliyor olması ve testlerin standardizasyon problemleri gibi nedenlerle prediktif biyobelirteç olarak yeri net olarak ortaya konmalıdır. PDL-1 ekspresyon düzeyi ile tedavinin nasıl yönlendirileceği açıklanmalıdır. Birçok çalışmada PDL-1 ekspresyon düzeyi ile ani PD-1 tedavi etkinliği arasında korelasyon gösterilmiştir.

ASCO kongresinde I-O yaklaşımı, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab ve MEDI4736 ile yapılmış, toplamda 20'nin üzerinde endikasyonda klinik çalışma sonuçlarının paylaşılması ve ek olarak melanom ve akciğer kanserinde (KHAK) kombinasyon verilerinin paylaşılması ile irdelenmiş olup, RECIST'den farklı etkinlik değerlendirmesi ve kemoterapi yaklaşımlarından daha farklı ve yönetilebilir yan etki profilleri söz konusu olduğunda, halen tecrübe etmek için zamana ihtiyaç duyulan ancak bir o kadar da kısa süre içerisinde klasik tedavi yaklaşımlarının yerini almaya aday yeni tedavi seçenekleri olmuştur.

Genel olarak bakıldığında, immün check point inhibitörleri, T hücre olgunlaşması ve ilgili non-self antijene karşı savaşmaya başlaması için geçen zaman olarak düşünülen, geç etki başlangıçlarına rağmen

(sitotoksik tedavilere göre daha geç) uzun süreli devam eden etkililikleri ve çok düşük Grade 3/4 yan etki oranları gibi nedenlerle, bağışıklık sisteminin potansiyelini ortaya çıkaran bir tedavi hedefi olmuşlardır. IO ajanların şu anda üzerinde çalışıldıkları alanlar; melanom, akciğer (skuamöz/non skuamöz KHDAK & KHAK), RCC, lenfomalar (hodgkin, B hücreli non- hodgkin, DLBCL), AML,, CRC, over, GBM, baş & boyun kanserleri, sarkomalar, pankreas kanseri, serviks kanserleri.

Gelecek yıllarda kanserin tedavisinde ilerlemeler olurken, immüno onkoloji büyük bir rol oynayacak ve kemoterapi ile nasıl konumlandırılacağı tartışılacaktır. Halen hızla büyüyen bu alanda yeni monoklonal antikorlar, bi-spesifik antikorlar (blinatumomab), T ve NK hücreler üzerinden çalışan yeni modeller ve ALL, KLL, NHL, myeloma gibi malignitelerde konuşulan CAR T-hücre tedavileri gibi konuları daha çok tartışacağız. Modifiye T hücre tedavileri üzerine çalışan 17 firma sadece CAR-T hücre tedavileri üzerine çalışıyorlar.

“ Monoklonal antikorlar ve aynı zamanda antikor bağlı ilaç modelleri ile solid tümörler (TDM-1 meme kanseri) ve lenfomada da çalışmalar, ” devam ediyor.

Yenilikçi ve gelişen bu teknolojiler tartışılırken bir diğer önemli

konu da, bunların pratik hayatta nasıl kullanılacaklarıdır. Hastalar için en iyi sonuçlara ulaşmayı sağlayacak sekanslama ve ardışık kullanımlar, hastaların ilaca erişimi, tedavi maliyetlerinin azaltılması (tedavi yönetimi, yanlış tedavi de dahil olmak üzere) dikkatlice tartışılmalıdır.

İmmüno onkolojide olan gelişmeler daha düşük tedavi toksitesi yanında çok belirgin ve gelişmiş ülkeler için bile büyük sorun olarak ortaya çıkan finansal toksiteleri ortaya çıkarmıştır. Medscape 1 Haziranda da yayınlanan bir değerlendirmede yeni immünoterapilerin yıllık kişi başı tedavi maliyetlerinin 1 milyon dolar düzeyinde olduğu belirtilmiştir. Bu sorun özellikle daha az gelir durumuna sahip Türkiye gibi ülkeler için çok daha büyük sorundur. Güncel tedavilere ulaşım giderek zorlaşmaktadır. Bu sorunun çözümünde ilgili araştırmacı global ilaç şirketlerin ve ülkelerin geri ödeme kurumları alternatif tolere edilebilir ödeme modelleri üzerinde çalışmaları ve çözüm üretmeleri gereklidir. İleriye doğru bakıldığında mevcut durumun sürdürülebilirliği mümkün gözükmemektedir.

Onkoloji alanında yeni bir döneme girdiğimiz aşıkardır. Onkolojide gelişmeler ve immüno onkolojideki bu güzel sonuçlar hastalara aylar, yıllar değil onyıllarla ifade edilecek sağkalım avantajları sağlaması ve ilaca ve güncel tedavilere ulaşım önündeki engellerin kalkmasıdır.



ASCO – 2015

Öne çıkanlar ve yeni gelişmeler

Geçtiğimiz yıl 50.'cisi yapılan ASCO Kongresi'nde yarım asırda neler değiştiğini, nereden nereye geldiğimizi zaman zaman nostaljik sunum ve anlatımlarla yaşadık. 2015 yılında düzenlenen ASCO Kongresi ise geçen yıl dile getirilmeye başlanan ve kemoterapi dışındaki tedavi yöntemlerinin ön plana gelmeye başladığı bir kongre oldu. Bu yılki ASCO Kongresi kanser tedavisinin adeta değişen yüzünü ortaya koydu.

Bu yıl, kemoterapi rejimlerinin etkinliğini gösteren çalışmaların çok az telaffuz edildiği, hedef tedaviler ve immunoterapinin ön planda olduğu bir kongre yaşadık. Artık kanser tedavisinde kemoterapinin yerini artık immünoterapi ajanlarına bırakmaya başladığını ve deyim yerindeyse kanser tedavisinde yeni bir çağın başladığını söylemek sanırım abartılı olmayacak. Şimdi akciğer kanseri dışındaki bazı kanser türlerinde öne çıkan çalışmaları gözden geçirelim:

1- Genitoüriner Tümörler

ASCO 2015 Kongresi'nde renal hücreli kanser (RHK) ile ilgili birkaç çalışma ön plandaydı. Bunlardan ilki metastatik şeffaf hücreli dışı RHK birinci basamak tedavisinde Everolimus ve Sunitinibi karşılaştıran Faz II çalışma idi (ASPEN çalışması). Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da Sunitinib'in everolimusa göre progresyonsuz sağkalım (PFS) (8.3 vs 5.6 ay) ve genel sağkalımda (OS) (32 vs 13 ay) iyileşme sağladığı gösterildi.

Alt grup analizinde kötü riskli hasta olarak sınıflanan hastalarda Everolimus daha üstün iken,

Doç. Dr. Saadettin KILIÇKAP

Hacettepe Üniversitesi

Kanser Enstitüsü

Prevantif Onkoloji Anabilim Dalı



papiller tip ve iyi riskli grup hastalarda ise Sunitinib anlamlı olarak daha üstün bulundu. Şeffaf hücreli olmayan RHK'li olgularda hasta popülasyonunun heterojen olduğu, araştırılan hedef tedavilerin farklı gruplarda farklı sonuçlar verdiği ortaya konmuş oldu.

Bir diğer çalışma ise VEGF tedavi sonrası progrese olan metastatik RHK olgularında yapılan bir diğer faz II çalışmada VEGFR1-3 ve FGFR1-4 potent inhibitörü olan Lenvatinib, Lenvatinibi'in Everolimus ile kombinasyonu ve tek başına Everolimus karşılaştıran çalışma idi. Bu çalışmada çalışma kolları iyi dengelenememiş olsa da kombine tedavi kolunda PFS ve objektif yanıt oranı (ORR) anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Kombine kolda 14.6 ay olan PFS, Lenvatinib ile 7.4 ay ve Everolimus

ile 5.5 ay idi. ORR ise sırasıyla %43 vs %27 vs %6 olarak rapor edildi. Genel sağkalım kombine tedavi kolunda 25 ay iken, Everolimus ile 15 ay ve Lenvatinib ile 19 ay idi. Beklendiği üzere kombine tedavi kolunda yan etki sıklığı daha yüksek bulundu.

ASSURE çalışmasında ise rezektabl RHK'li hastalarda adjuvan Sunitinib ve Sorafenib'in plasebo ile karşılaştırıldığı randomize faz III çalışmanın sonuçları sunuldu. Birincil sonlanım noktasının hastalısız sağkalım olduğu bu çalışmada adjuvan Tirozin kinaz inhibitörü (TKI) tedavisinin yararı gösterilemedi. Bu çalışmanın ilk sonuçları ASCO Genitoüriner Sempozyumunda sunulmuştu.

ASCO 2015 Meeting'inde bu çalışmanın altgrup analizleri ve revize edilmiş doz stratejileri sunuldu. Tam ve azaltılmış dozlarda

TKI'lerinin etkinliği gösterilemedi. Altgrup analizlerinde ise kadınlarda erkeklere göre hastalıksız sağkalım süresinin daha uzun olduğu gösterildi.

Mesane kanserinde ise 2 çalışma dikkat çekmekteydi. Ürotelyal tip mesane kanseri tedavisinde bir PD-L1 antikoru olan Atezolizumab'ın (MPDL3280A) etkinliğini değerlendiren Faz I çalışmada daha önce sistemik tedavi almış ve progresyon gösteren hastalarda %50'ye varan ORR ile Atezolizumab'ın ümit verici bir tedavi olduğu gösterildi. Bir diğer çalışma olan ve ileri evre solid tümörlerde Pembrolizumab'ın etkinliğinin değerlendirildiği **KEYNOTE-12 çalışması**nda ise ürotelyal kanserli olgularda 33 hastanın %64'ünde tümör yükünde belirgin bir azalma izlendi.

Bu çalışmada hastalık kontrol oranı %38, objektif yanıt oranı ise %28 (%10 tam yanıt) idi. Bu sonuçlar tıpkı diğer PD-1 inhibitörlerinde gözlemlendiği gibi bazı hastaların tedaviye çok iyi yanıt verdiğini ve



bu yanıtın uzun süreli olabileceğini düşündürmektedir. Sanırım bu konuda önümüzdeki yıllarda çok daha fazla bilgiye sahip olacağız. Metastatik prostat kanseri ile ilgili ASCO'da sunulan önemli çalışmalardan biri **STAMPEDE çalışması** idi. Bu çalışmada kemoterapi (dosetaksel) ve zoledronik asitin etkinliği araştırıldı.

Burada metastatik prostat kanseri birinci basamak tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilen ADT±RT (Androjen azaltıcı tedavi ve radyoterapi) ile standart tedaviye Zoledronik asit veya Dosetaksel veya her ikisinin kombinasyonunu içeren 4 kollu bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmada standart tedavi ile karşılaştırıldığında (62 ay) genel sağkalım süresi Dosetaksel kolunda 77 ay (p=0.003), Zoledronik asit kolunda 80 ay (p=0.003) ve kombinasyon kolunda 72 ay (p=0.02) idi.

Alt grup analizinde özellikle M1 olgularda Dosetaksel ile OS'de %27'lik bir iyileşme elde edildiği görüldü. Bu çalışmanın sonuçları bize hormon-naive prostat kanserinde dosetakselin hormonoterapiye ilave edilmesinin genel sağkalımda bir iyileşmeye neden olduğunu açık bir şekilde gösterdi. Ancak zoledronik asitin tedaviye eklenmesi belirgin bir sağkalım avantajı sağlamamaktaydı. Bu çalışmanın sonucu ile eldeki tedavi seçeneklerinin artmış olması,

birinci basamakta kemoterapinin de tedaviye eklenmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır.

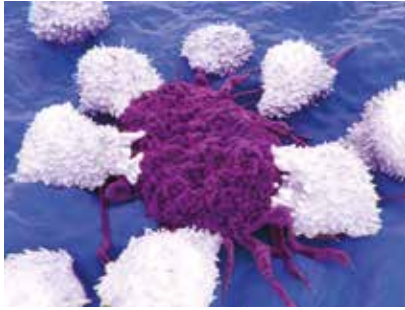
2- Melanom

ASCO 2015 Meeting'inde en dikkat çeken çalışmalardan biri metastatik melanom ile ilgili idi. İmmun check-point inhibitörlerinin etkinliğinin ilk gösterildiği hastalıklardan biri olan melanomda **CheckMate 067** çalışmasının sonuçları sunuldu. Bu çalışmada, daha önce tedavi alamamış olan ileri evre melanomlu hastalarda Nivolumab ile birlikte ipilimumabın tek başına nivolumab ile karşılaştırıldı.

Bu Faz III çalışmanın sonuçları ileri evre melanomlu hastalarda son zamanlarda çok fazla değişime uğrayan tedavi tercih ve yaklaşımlarını yeniden değiştirecek nitelikte idi. Bu çalışmada kombinasyon kolunda Nivo (1mg/kg)+İpi (3 mg/kg) 3 haftada bir 4 doz tedavi ve sonrasında 2 haftada bir Nivo 3 mg/kg tedavi şeması ile birlikte, tek başına 2 haftada bir Nivolumab 3 mg/kg veya İpilimumab 3 haftada bir 4 doz 3 mg/kg kullanıldı. Bu çalışmada ECOG performans durumu, evre, LDH, beyin metastazı, PD-L1 ekspresyon düzeyi ve BRAF V600 mutasyonuna göre tabakalama yapıldı ve gruplar dengeli idi. Kombinasyon kolunda elde edilen ortanca sağkalım süresi (11.5 ay), tek başına Nivo (6.9 ay) ve tek başına



İpi (2.9 ay) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi ($p<0.0001$). Aynı zamanda ORR sırasıyla %58 vs %44 ve %19 olarak bulundu. Ayrıca kombinasyon kolunda %11.5 oranında tam yanıt elde edildi. PDL-1>%5 olgularda tek başına veya kombine kullanımda Nivo oldukça etkili (her iki kolda da PFS: 14 ay) iken, PD-L1 < %5 olan olgularda kombinasyon kolunda 11.2 ay olarak elde edilen ortalama PSF tek başına Nivo ile 5.3 ay, ipilimumab ile 2.8 ay olarak bulundu.



İleri evre melanom ile ilgili yapılan çalışmalarda ilk kez 12 aya varan progresyonsuz sağkalımın elde edildiği bu çalışma bilinen pratik uygulamaları değiştirecek nitelikteydi. Ancak madalyonun diğer yüzü en azından yeni moleküller ortaya çıkana ve maliyeti azaltana kadar melanom tedavisinin uzamış sağkalım karşılığında oldukça maliyetli bir tedavi olacağını göstermektedir. O nedenle tedavi kararı verirken özellikle bu tedaviden en fazla faydayı görece hastaların belirlenebilmesi ve bu hastalarda kombine tedavinin kullanılması daha uygun olacaktır.

3- Meme Kanseri

ASCO 2015 Meeting'de meme kanseri ile ilgili öne çıkan en önemli çalışma, **PALOMA çalışması** idi. Daha önceden kullanılan endokrin tedavi altında progrese olan hormon reseptör pozitif ve Her2 negatif hastalarda Palbociclib+Fulvestrant ile tek başına Fulvestrantı karşılaştıran bu faz III çalışma

sonucunda CD4/6 inhibitörü olan Palbociclib'in tedaviye ilave edilmesi ile birlikte PFS'de anlamlı bir düzelme elde edildi. PFS, kombine kolda 9.2 ay iken, tek başına Fulvestrant ile bu süre 3.8 ay olarak bulundu. Bu hasta grubunda palbociclib'in yakın dönemde standart bir tedavi olma olasılığını güçlü kılmaktadır.

Bir diğer çalışma ise Her2 pozitif metastatik meme kanserli hastaların birinci basamak tedavisinde Trastuzumab emtansine±pertuzumab ile trastuzumab+taksan tedavi rejimlerini karşılaştıran bir faz III çalışma olan **MARIANNE çalışması** idi. Bu çalışmanın sonucunda tek başına trastuzumab emtansine ve pertuzumab ile kombinasyonun, trastuzumab ve taksan kombine rejimlere üstün olmadığı ve non-inferior olduğunu gösterdi.

Tedavi rejimleri arasında PFS ve OS benzer olmakla birlikte, dikkat çeken nokta, PFS'nin istatistiksel anlamlı olmasa da 24.ncü aydan sonra T-DM-1 lehine açılmış olması idi. Benzer şekilde yanıt süresi HT kolunda 12.5 ay iken, T-DM-1 kollarında 20 ayın üzerinde bulundu. T-DM-1 kombinasyonu ile uzun süreli sağkalım sonuçları oldukça ümit verici iken, artan tedavi maliyeti en önemli sorun gibi görünmektedir.

Hormon reseptör pozitif meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavide tek başına letrozol ve letrozol+bevasizumab ile kombinasyonun değerlendirildiği **CALGB 40503 çalışması**nda kombine tedavi kolunda yaklaşık 4 aylık bir PFS avantajı elde edildi (20 vs 16 ay). Tek yönlü analizde elde edilen PFS farkı maalesef OS için gösterilemedi. Yan etkilerin kombine tedavi kolunda daha yüksek oranda olması ve maliyet sorunu bu tedavi rejiminin en önemli handikapı gibi görünmektedir.

4- Gastrointestinal sistem tümörleri

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde selektif internal radyoterapi (SIRT)'nin en ideal ne zaman kullanılması gerektiği hep tartışma konusu olmuştur. Bu yılki ASCO'da sunulan ve kanımca büyük bir ses getirdiğini düşündüğüm **SIRFLOX çalışması** bu soruya yanıt arayan bir faz III çalışma idi. Birinci basamakta mFOLFOX6 ± Bevacizumab ile bu rejime SIRT tedavisinin eşlik ettiği bu çalışmada SIRT tedavisi ilk siklusa 3 veya 4.ncü gün uygulandı. ORR ve tam yanıt oranı SIRT lehine olmakla birlikte herhangi bir lokalizasyon için PFS her iki kolda benzer bulundu. Ancak karaciğere spesifik etkinlik göz önüne



alındığında hepatik progresyon için PFS, SIRT lehine anlamlı olarak daha yüksek idi (20 vs 12.6 ay).

Benzer şekilde yanıt oranları da bu grupta daha yüksek idi (%6 vs %2 tam yanıt). Ancak hematolojik yan etki ve asit sıklığı da SIRT kolunda daha yüksek bulundu. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda kemoterapi ile birlikte erken dönemde SIRT uygulaması yakın dönemde seçilmiş hastalar için, özellikle sadece karaciğere sınırlı metastazı olan ve cerrahi için uygun olmayan hastalar için yakın dönemde standart hale gelebilir. Bir diğer çalışma ise **KEYNOTE-12 çalışmasının** aynı zamanda PD-L-1 pozitif mide kanserli hastalardaki sonuçlarının sunulması idi. Otuzdokuz hastanın değerlendirildiği bu çalışmada ORR %33 olarak rapor edildi. Tümör volümünde ise %53'lük bir azalma izlenmekteydi.

Vitamin D'nin tümörlerde prognoz üzerine etkileri her zaman tartışma konusu olmuştur. Bu yılki ASCO'da ilgi çekici çalışmalardan biri de



Vitamin D düzeyi ile kolorektal kanser genel sağkalımı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma idi. **CALGB/SWOG 80405 çalışmasının** altgrup analizinde yüksek plazma 25 (OH) vitamin D düzeyinin hem OS, hem de PFS'de anlamlı bir iyileşme ile ilişkili olduğu gösterildi. Bu iyileşme tedavide kullanılan rejimlerden ve diğer olası prognostik faktörlerden bağımsız idi. Genel sağkalımda %35 ve PFS'de %21 oranında bir iyileşme gözlemlendi. Ancak bu çalışma vitamin D suplemantasyonunun prognoz üzerine etkisini gösteren bir çalışma olmaması nedeniyle suplemantasyonun yeri halen tartışmalıdır.

5- Sarkomlar

Son olarak daha önce kemoterapi almış olan ileri evre liposarkom ve

leiomyosarkom (L tipi sarkomlar) tedavisinde Trabectedin ile Dakarbazini karşılaştıran faz III çalışmada Trabectedin ile %45 oranında PFS'de iyileşme elde edildiği (4.2 vs 1.5 ay) gösterildi.

Daha önce en az bir basamak tedavi alan ve genelde tedaviye yanıtın oldukça düşük olduğu tümör tiplerinden biri olan bu hastalık grubunda PFS'deki düzelmeye karşın OS'de fark bulunamadı. Elde edilen sonuçlar L tipi sarkomlarda trabectedinin tercih edilebilir bir ajan olduğunu göstermektedir.

Çoğu henüz faz I ve II çalışma olan ve farklı kanser türlerinde yapılan araştırmalarda immünoterapinin etkinliğini değerlendiren çalışmaların sonuçları, gelecek yıl yapılacak kongrenin büyük bir bölümünde benzer çalışmaları daha çok göreceğimizi düşündürmektedir. Biz de kanser tedavisinde umut olabilecek ve yüksek etkinlik, düşük yan etki ve düşük maliyete sahip tedavi seçeneklerinin gelmesini heyecanla bekliyor olacağız.

Artesunat kombinasyonunun kolorektal kanser tedavisine etkisi

Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan ucuz bir sıtma ilacının şu anki pahalı kemoterapiye ucuz bir takviye sağlayarak kolorektal kanser üzerinde önemli etkileri olduğu ileri sürüldü. Londra Üniversitesi'nden araştırmacıların yaptığı ve EBioMedicine Dergisinde yayımlanan çalışmaya göre, artesunat isimli ilaç, cerrahi uygulanmış olan kolorektal kanserli hastalardaki tümör hücrelerinin çoğalmasını azaltmaya yardımcı oluyor.

Kolorektal kanser küresel kanser olgularının yaklaşık %10'unu oluşturuyor. Mevcut en iyi tedavilerle yapılan uygulamalarda bile prognoz tanıdan beş yıl sonra hastalıksız veya toplam sağkalımı %60'ın ötesine çıkaramamaktadır.

Çalışmanın yazarlarından Prof. Dr. Sanjeev Krishna, elde ettikleri sonuçlarla ilgili şu saptamayı yapıyor: "Bu çalışmadaki metodumuz deney ortamlarındaki antikanser özellikli bir ilacı yakından inceleyip güvenilirliğini ve hastalar üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir. Sonuçlar umut verici ve gelecekte daha ucuz, etkili tedavi seçenekleri bulma ümitlerini artırıyor."

Çalışmanın bir diğer yazarı, kolorektal kanseri uzmanı Prof. Dr. Devinder Kumar, "İyi tolere edilen ve pratik antikanser rejimanları sağlamayı amaçlayan artesunatla yapılan daha geniş klinik çalışmalar hemen uygulanmalıdır ve şu anki tedavi rejimleri ile sinerjik faydaların eşleşmesi mutlaka sağlanmalıdır" diyor.

Çalışmada hastalar muayene edildi ve sonra hastalara sıtma karşıtı ilaç olan artesunat ya da bir plasebo verildi. Ameliyattan 42 ay sonra plasebo grubunda altı, artesunat alan grupta bir kanser rekürensisi oldu. Plasebo grubundaki ilk kanser rekürensindesağkalma oranı sadece %57'yken, artesunat grubundaki iki yılın üzerindesağkalım oranı %91 oldu.

Bu oral artesunatın kolorektal kanseri karşıtı özelliklerini test etmek için yapılan ilk randomize, çift kör çalışmadır. Artemisinin antikanser özellikleri laboratuvarında daha önce görülmüştü.

Kaynak: A Randomised, Double Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. S. Krishna, S. Ganapathi, M. Saeed, M. Cowan, C. Finlayson, H. Jansen, G. Kremsner, Thomas Efferth, Devinder Kumar. EBioMedicine, 2014; DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.010

ASCO – 2015

Torasik Kanserler

Akciğer kanserlerinin tedavisinde son 10 yılda kazanılan ivme bu yıl da devam etmiştir. Son 10 yılda özellikle tümör biyolojisinin daha iyi tanımlanması ve belirli histolojilere ve mutasyonlara sahip hastalarda yeni jenerasyon kemoterapötikler ve özellikle tirozin kinaz inhibitörleri sayesinde sağkalımlar iyileşmiştir. Bu ilaçlara karşı direnç mekanizmaları ve yeni hedef olabilecek alt grupların tanımlanması ile yeni jenerasyon hedefe yönelik ilaçlarla ilgili çalışmalar devam etmekteyken özellikle son 2 yılda akciğer kanserinin tedavisinde immunoterapi hızla önem kazanmıştır.

Faz I çalışmalarda daha önce çok sayıda tedavi almış hastalarda kabul edilebilir ve kontrol edilebilir toksisitlerle elde edilen süregelen yanıtlar, araştırmaların çoğunu immünoterapiye yöneltmişti. Henüz tedavisinde yeniliklerin metastatik adenokanser kadar olmadığı skuamöz hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, mezotelioma ve lokal ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile ilgili önemli çalışmaların sonuçları

Prof. Dr. Özden Altundağ

*Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bölümü*



da ASCO toplantısında sunuldu. Ancak ASCO 2015'de akciğer kanseri toplantılarında sonuçları en kayda değer bulunan çalışma CheckMate

057'dir. O nedenle ilk olarak bu çalışma ile ilgili özet bilgilerden sonra diğer başlıca torasik kanser sunumlarını tartışmaya çalışacağım.

#LBA109: Metastatik Nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde Nivolumab vs Docetaxel: Randomize Faz III Çalışma (CheckMate 057):

CheckMate 017 Faz III çalışmasında IgG4 PD-1 immüncheck point inhibitörü olan Nivolumabla skuamöz hücreli akciğer kanserinde genel sağkalım avantajı elde edilmişti ve bu çalışmanın

sonucunda nivolumab FDA tarafından kullanım izni almıştı.

Global Faz III CheckMate 057 çalışmasında daha önce platin içeren kemoterapi almış nonskuamöz hastalar progresyon sonrasında Nivolumab 3mg/kg 2 haftada bir ve docetaxel 75mg/m2 3 haftada bir kollarına randomize edilmiş ve her iki tedavi de progresyona ya da tolere edilemeyen yan etki görülene kadar devam edilmiştir.

Daha önceden EGFR ya da ALK tirozin kinaz inhibitörü (TKI) alan hastalar ve idame tedavisi alan hastalar dışlanmamıştır. 1:1 randomizasyonun yapıldığı



çalışmaya 528 hasta dahil edilmiş ve PD-L1 ekspresyonu DAKO/ BMS IHC yöntemi ile bakılmıştır. Birincil sonlanım noktası olan genel sağkalım süresi (OS), 12.2 aya karşılık 9.4 ay olarak **Nivolumab** kolunda istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur ($p=0.0015$). Bir yıllık sağkalım oranı (SO), %51'e, karşılık %39 **Nivolumab** lehinedir. Başlangıçta planlanan alt grup analizlerinde yaş, cinsiyet, performans durumuna göre OS farklılığı gözlenmezken, Hazard ratio (HR), daha önceden sigara içmemişlerde 1.02, EGFR mutant olanlarda ise 1.18 bulunmuştur.

Docetaxel uygulanan hastalarda daha uzun median progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi elde edilmiş (docetaxel için 4.2, **Nivolumab** için 2.3 ay $p=0.39$) ancak 1 yıllık PFS oranı beklendiği üzere uzun dönem hastalık kontrolü sağlanan nivolumab kolunda daha çok olmuştur (%18.5 vs %8.1). Genel yanıt oranları %19'a, karşılık %12 **Nivolumab** lehinedir ($p=0.0246$). **Nivolumab** alan hastalarının %52'sinde yanıt devam ederken docetaxel kolunda bu oran %14'dür.

PD-L1 ekspresyonu ile OS arasında korelasyonun tespiti çalışma başında amaçlanmıştır. PD-L1 hem kanser hücrelerinde hem de PD-L1 ekspresyen eden sitotoksik T lenfositlerde

çalışılmıştır. PD-L1 ekspresyonu az ($<1\%$) olan hastalarda, **Nivolumab** sağkalım uzaması elde edilemezken, PD-L1 ekspresyonunun artış düzeyi ile bağlantılı bir şekilde OS'da uzama elde edilmiştir (PD-L1 $>1\%$ olanlarda HR:0.59; $>5\%$ olanlarda HR:0.43; %10 üzerinde olanlarda HR:0.40). Genel yanıt oranları da yine PD-L1 düzeyi ile bağlantılı olarak tüm cut-off değerlerinde **Nivolumab** lehine artmış bulunmuştur (%1; %5; %10). Toksikite bakımından değerlendirildiğinde nivolumab kolunda %10, docetaxel kolunda %54 Grade 3-4 toksisite saptanmıştır. Yan etkiler nedeniyle nivolumab kolunda %9, docetaxel kolunda %22 hastada tedavi kesilmiştir.

Sonuç olarak daha önceden tedavi almış ve progresyon göstermiş nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarda nivolumab, docetaxele karşı OS avantajı gösteren ilk PD-1 inhibitörüdür.⁽¹⁾

Sunum sonrasında yapılan abstrakt tartışma bölümünde Yale Üniversitesi'nden Dr. Herbst, daha önceden tedavi almış nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserinde **Nivolumab** tedavisinin yeni standart olması gerektiğini vurgulamıştır. Daha az toksisite ile süregelen yanıtların elde edilmesinin önemi belirtilmiş ancak PD-L1 düzeyinin hasta seçiminde kullanılmasının henüz uygun olmadığı vurgulanmıştır. Her ne kadar PD-L1 pozitivitesi, genel yanıt oranı, OS ve PFS artışı ile bağlantılı olsa da PD-L1 düzeyi %1'in altında olanlarda da en az **Docetaxel** etkinliği kadar etkinlik, daha az toksisiteyle elde edilmiştir.



“Lung Cancer-Non-Small Cell Local-Regional/ Small Cell/Other Thoracic Cancers”: Oral sunumlarında seçilmiş çalışmalar - Malign Mezotelioma - Abstrakt #7500:

Fransız torasik intergrupun (IFCT-GFPC-0701) randomize faz II- III “MAPS” çalışmasında cerrahiye uygun olmayan malign plevral mezoteliomalı (MPM) 448 hasta standart **pemetrexed+cisplatin** ve **pemetrexed+cisplatin+bevacizumab** (15mg/kg) kollarına randomize edilmiştir. Çalışma kolunda **bevacizumab** 6 kür sonrasında progresyona kadar verilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktasının genel sağkalım olduğu Faz III bölümünde 18.8 aya karşılık 16.1 aya ($p=0.012$) **bevacizumab** lı kolda anlamlı sağkalım farkı elde edildiği görülmüştür. İkincil sonlanım noktası olarak PFS de 2.1 aylık farkla **bevacizumab** lı kolda istatistiksel anlamlı daha uzun bulunmuştur (9.6 aya karşılık 7.5 ay $p < 0.0001$). **Bevacizumab** lı beklenen yan etkilerin çoğu çalışma kolunda daha fazla saptanmış ancak hepsi kontrol edilebilmiştir. Yaşam kalitesi (QoL) incelemelerinde her iki grup arasında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları ile opere edilemeyen MPM'lı hastalarda yeni standart tedavinin **pemetrexed+cisplatin+bevacizumab** olabileceği düşünülebilir.⁽²⁾



Küçük hücreli Akciğer Kanseri: Abstrakt #7502:

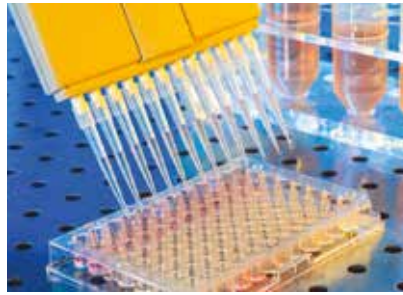
KEYNOTE 028 çalışmasının (Faz Ib PD-L1 (+) solid tümörlerde) yaygın evre daha önceden tedavi almış küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda **pembrolizumab** etkinlik ve güvenilirlik değerlendirmeleri Dr. Ott tarafından sunulmuştur. Daha önceden tedavi almış küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda %35 gibi bir genel yanıt oranının olması ve yanıt alınan 7 hastanın 6'sında halen cevabın devam etmesi ve toksisitelerin de diğer tümörlerde izlendiği gibi düşük oranda ve kontrol edilebilir olması nedeniyle ümit vaat edici sonuçlar sağladığı vurgulanmıştır. Küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda kemo-radyoterapi sonrası **pembrolizumab**'ın kullanıldığı faz II çalışma ve kemoradyoterapi ile eş zamanlı **pembrolizumab**'ın kullanıldığı Faz I çalışmanın da devam ettiği belirtilmiştir.⁽³⁾

Abstrakt #7503: Daha önceden tedavi almış küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda **nivolumab** ve/veya **pembrolizumab**ın kullanıldığı Faz I /II CheckMate 032 çalışması platine hem duyarlı, hem de dirençli hastalarda etkinliğin olduğunu gösterip, klinik yanıtlar PD-L1 ekspresyonundan bağımsız olarak bulunmuştur.⁽⁴⁾

Opere edilemeyen Lokal İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri - Abstrakt #7506:

Lokal ileri evre nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde standart **cisplatin +**

etoposide + radyoterapi (RT) ile **pemetrexed + cisplatin + RT**'yi karşılaştıran Faz III PROCLAIM çalışmasının merakla beklenen sonuçları Dr. Suresh Senan tarafından sunulmuştur. Opere edilemeyen evre III hüçük hücreli dışı akciğer kanserinin standart tedavisi eşzamanlı kemoradyoterapidir. Kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon kemoterapisi halen tartışmalıdır. Daha önceki çalışmalarda metastatik noskuamöz hücreli akciğer kanserinde pemetrexed standart kemoterapiden üstündür ve radyoterapi ile tam doz kullanımı tolere edilebilir ve etkin olarak kabul edilmiştir.



Bir faz III çalışma olan PROCLAIM çalışması, RT ile tam doz **pemetrexed+cisplatin** kemoterapisinin eş zamanlı kullanımı sonrasında **pemetrexed** idame tedavisi ile sağkalım avantajı elde etme amacıyla tasarlanmış bir çalışmadır (Lokal ileri evre hastaların kemoradyoterapi sonrası rekürrenslerinin daha çok uzak metastaz şeklinde olması hem lokal kontrolün sağlanması hem de uygulanan kemoterapötiklerin sistemik tam dozda kullanılma

gerekliliğini karşılamaya yönelik).

Opere edilemeyen Evre IIIA- IIIB nonskuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar, **pemetrexed** (500mg/m²) + **cisplatin** (75 mg/m²) 21 günde bir 3 kür, radyoterapi ile eş zamanlı (toplamda 66 Gy) verilir sonrasında en az stabil yanıt elde edilen hastalarda 4 kür **pemetrexed** 500 mg/m², 21 günde bir 4 kür konsolidasyon kemoterapisi ile tedavi edilmişlerdir.

Standart kol olarak da **cisplatin + etoposide** 2 kür yine aynı doz RT ile eş zamanlı verildikten sonra araştırmacının tercihinin bırakılan 2 kür **cisplatin+etoposide** ya da **cisplatin+vinorelbin** ya da **paclitaxel+carboplatin** kemoterapisi konsolidasyon kemoterapisi olarak seçilmiştir. Toplamda 598 hastanın randomize edildiği çalışmada birincil sonlanım noktası genel sağkalım süresi farklılığı olarak kabul edilmiştir. Median OS, 26.8 aya karşılık 25 ay olarak saptanmış ve hem 2 yıllık, hem 3 yıllık genel sağkalım her iki kolda eşit olarak hesaplanmıştır. PFS 11.4 aya karşılık 9.8 ay olarak çalışma kolunda daha uzun olmasına rağmen istatistiksel fark bulunamamıştır. Genel yanıt oranları her iki kolda benzer iken hastalık kontrol oranı çalışma kolunda istatistiksel olarak daha iyi saptanmıştır (%80.7'ye %70.7 p=0.004). Grade 3-4 yan etkiler standart kolda daha fazla izlenirken öze fajit ve pnömonit her iki kolda eşit oranda gelişmiştir. Ancak çalışma kolunda düşük dereceli pnömonit daha fazla saptanmıştır.⁽⁵⁾



Dr. Socinski tarafından yapılan abstrakt tartışması bölümünde PROCLAIM çalışmasında çalışma kolunun 24 hafta sürmesine karşılık standart kolun 15 hafta olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca maliyet – etkinlik açısından da çalışma kolunda ciddi maliyet artışı tanımlanmıştır.

“Lung Cancer - Non-Small Cell Metastatic” - Oral sunumlarından seçilmiş çalışmalar - Abstrakt #8000:

Hem EGFR aktivasyon mutasyonu olan hastalarda, hem de T790 mutasyonu varlığında etkili irreversible EGFR-TKI olan AZD9291 ile yapılan 1. basamak Faz I çalışmasının sonuçları Dr. Ramalingam tarafından sunulmuştur. EGFR mutant, kemoterapi almamış küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda 80 mg/gün ya da 160 mg/günlük dozlarda genel yanıt oranlarının %60 ve %80 olarak bulunduğu belirtilip, hastalık kontrol oranlarının %97 (%93 ve %100) olduğu vurgulanmıştır.

Median PFS süresine ulaşılmamış ve 3 ve 6 aylık PFS oranları %93 ve %87 olarak bulunmuştur. Hastaların 1/3'ünde grade 3 ya da daha fazla toksisite izlenirken toksisitelerin çoğunluğu kontrol edilebilir olarak değerlendirilmiştir.⁽⁶⁾

Abstrakt #8001: EGFR mutant hastalarda yeni kuşak EGFR TKI'lerden **rociletinib** (CO-1686) daha önceden EGFR TKI almış hastalarda kullanıldığı Faz I/II TIGER-X çalışmasında T790 M pozitif hastalarda %60 genel yanıt oranı, %90 hastalık kontrol oranı elde edildiği belirtilmiştir. T790 M(-) olanlarda ise %33-39 genel yanıt oranı elde edilmiştir.⁽⁷⁾

Abstrakt #8002: Sonucu merakla beklenen LUX-LUNG 8 Faz III çalışmasının genel sağkalım sonuçları Dr. Soria tarafından sunulmuştur. Skuamöz hücreli akciğer kanseri gelişmelerin henüz karşılanmadığı ve yenilik beklentilerinin devam ettiği bir histolojik gruptur. Dört kür platin içeren kemoterapi sonrası progresyon gösteren skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda 1:1 randomizasyonla erlotinib ve afatinib karşılaştırıldığı Faz III çalışmanın birincil sonlanım noktası PFS süreleri olarak seçilmiştir.

PFS sonuçlarının ESMO 2014'de sunulduğu çalışmanın ikincil sonlanım amaçlarından biri olan OS sonuçları da bu toplantıda sunulmuştur. Toplamda 795 hastanın randomize edildiği çalışma sonuçlarına göre **afatinib** kolunda 7.9 aylık genel sağkalım elde edilirken erlotinib kolunda bu süre 6.8 ay olarak bulunmuştur (p=0.008). Yine PFS süresinde 2.6 aya karşılık 1.9 ay (p=0.010) ile afatinib kolunda istatistiksel olarak anlamlı uzama bulunmuştur. 6., 12. ve 18. aylardaki genel sağkalım oranları da afatinib alan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Tolerabilite düzeyleri de benzer olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre skuamöz hücreli akciğer kanserinin ikinci basamak tedavisinde en geniş

Faz III çalışma olan LUX-LUNG 8 çalışması sonuçlarına göre **afatinib**, platin içeren kemoterapi sonrası progresyon gösteren hastalarda TKI seçeneği olarak düşünülebilir.⁽⁸⁾

Abstrakt #8003: Daha önceden 2 ya da 3 basamak tedavi almış EGFR wild tip küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların **abozantinib ve erlotinib** vs **cabozantinib + erlotinib** kollarına randomize edildiği bir çalışma olan E1512 çalışması Dr. Neal tarafından sunulmuştur. Bu faz II çalışmada hem **cabozantinib**, hem de **cabozantinib+erlotinib**, tek başına **erlotinib** karşı hem PFS hem OS üstünlüğü göstermiştir.

Cabozantinib PFS'ye etkisi MET durumu ile bağıntılı bulunmamıştır. **Cabozantinib** kollarında %60'larda grade 3 ve üzeri toksisite görülmüştür. Ancak sağkalım üstünlüğü göz önünde bulundurulduğunda **cabozantinib** başka çalışmalarla değerlendirilmeyi hak ettiği açıktır.⁽⁹⁾

Abstrakt #8004: İkinci jenerasyon bir platin grubu ilaç olan **nedaplatin** (**cisplatin**den daha az emezis ve nefrotoksisteye sahip) kemoterapi almamış ileri evre skuamöz hücreli akciğer kanserli hastalarda kullanıldığı Faz III Japon WJOG5208L çalışması. Halen kemoterapinin standart olduğu bu hasta grubunda yeni ilaçların ve farklı kombinasyonların araştırılması ihtiyacını karşılamak üzere tasarlanan bu çalışmada **nedaplatin + docetaxel** çalışma kolu olarak belirlenmiştir ve standart **cisplatin + docetaxel** protokolü ile randomize edilmiştir. Toplamda 350 hastanın randomize edildiği çalışmada **nedaplatin + docetaxel** kolunda OS, 13.6 aya karşılık 11.4 ay (p=0.037) ve PFS 4.9 aya karşılık 4.5 ay (p=0.050) olarak üstünlük elde



edilmiştir. Ayrıca grade 3 ve daha fazla yan etki **docetaxel+cisplatin** kolunda daha fazla gelişmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre metastatik skuamöz hücreli akciğer kanserinde nedaplatinin standart olarak kullanılması gerekliliği savunulmuştur. Ancak daha önce başka tümör gruplarında izlenen ve global olarak standart kullanıma giremeyen diğer ilaç çalışmaları göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmanın global validasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır.⁽¹⁰⁾

Abstrakt #8005: İngiliz Medical Resource Council tarafından tasarlanan UK MRC QUARTZ çalışmasında metastatik akciğer kanserli beyin metastazı olan ve cerrahiye ya da stereotaktik RT'ye uygun olmayan hastalar standart tüm beyin ışınlaması (WBRT) + optimal destek tedavisi ile optimal destek tedavisi kollarına randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda optimal destek tedavisine WBRT'nin eklenmesinin



genel sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (9.3 haftaya karşılık 8.1 hafta). Ayrıca yaşam kalitesi farklılığı da izlenmemiştir. Beyin metastazlı hastalara WBRT önerilemeyeceği savunulmuştur. Ancak oral sunum sonrası Dr. Gandara tarafından yapılan tartışma bölümünde performansı düşük seçilmiş hastalarda WBRT'nin yapılamayabileceği ancak bu çalışmanın genel pratiğimizi değiştirmeyeceği vurgulanmıştır.⁽¹¹⁾

Abstrakt #8006: Dr. Bruce Johnson tarafından sunulan BRAF V600E mutant metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda BRAF inhibitörü olan dabrafenib ile MEK inhibitörü olan trametinibin birlikte kullanıldığı

Faz II çalışmada %63 genel yanıt oranı sağlandığı belirtilmiştir. Ayrıca 12 haftadan daha uzun süreli hastalık kontrol oranı %88 olarak bulunmuştur. Sunumun tartışma kısmında **dabrafenib + trametinib** alan hastalarda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.⁽¹²⁾

Sonuç olarak ASCO 2015 Akciğer Kanserli oturumlarında yine heyecan verici ve hızlı gelişim gösteren yeni tedavilerin sonuçları sunulmuştur. CheckMate 057 (2. basamaka nonskuamöz akciğer kanserinde nivolumab vs docetaxel) çalışması ve Malign Plevral Mezotelioma'da **metrexed + cisplatin + bevacizumab**'ın sağkalım avantajı gösterdiği MAPS çalışmaları pratiği değiştirecek çalışmalar olarak ön plana çıkmıştır. Ancak bu yıl ASCO'da sık sık vurgulanan "finansal toksisite" kavramı, bu pratik değişikliklerinin hemen uygulamaya geçirilmeden önce maliyet problemlerinin çözülmesi gerektiğini düşündürmektedir.

REFERANSLAR:

1. Paz-Ares LG, et al. Phase III, Randomized Trial (CheckMate 057) of Nivolumab (NIVO) Versus Docetaxel (DOC) in Advanced Non-Squamous (non-SQ) Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA109)
2. Gerard Zalcman G, et al. Bevacizumab 15mg/kg plus cisplatin-pemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): Results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase 3 trial. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7500)
3. Ott PA, et al. Pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC): Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7502)
4. Antonia SC, et al. Phase I/II study of nivolumab with or without ipilimumab for treatment of recurrent small cell lung cancer (SCLC): CA209-032. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7503)
5. Senan S, et al. Final overall survival (OS)

- results of the phase III PROCLAIM trial: Pemetrexed (Pem), cisplatin (Cis) or etoposide (Eto), Cis plus thoracic radiation therapy (TRT) followed by consolidation cytotoxic chemotherapy (CTX) in locally advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC).. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 7506)
6. Ramalingam SS, et al. AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase 1 expansion cohort.: J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8000)
7. Sequist LV, et al. Efficacy of rociletinib (CO-1686) in plasma-genotyped T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 800)
8. Soria JC, et al. Afatinib (A) vs erlotinib (E) as second-line therapy of patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the lung following platinum-based chemotherapy: Overall survival (OS) analysis from the global phase III trial LUX-Lung 8 (LL8). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8002)
9. Neal JW, et al. Cabozantinib (C), erlotinib (E)

- or the combination (E+C) as second- or third-line therapy in patients with EGFR wild-type (wt) non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase 2 trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1512). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8003)
10. Skukuya T, et al. Randomized phase III study of nedaplatin (N) plus docetaxel (D) versus cisplatin (C) plus D for advanced or relapsed squamous cell carcinoma of the lung (SqLC): WJOG5208L. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8004)
11. Mulvenna PM et al. Whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small lung cancer: Quality of life (QoL) and overall survival (OS) results from the UK Medical Research Council QUARTZ randomised clinical trial (ISRCTN 3826061). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8005)
12. Johnson BE et al. Interim results of a phase II study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8006)

Akciğer kanserinin erken evrede teşhisi için yeni bir biyomarker

Akciğerinin erken evrede tespiti için çok önemli yeni bir biyomarker tanımlandı. Özellikle Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) teşhisinde kullanılabilecek olan bu markerın önemli sonuçları olacağı belirtiliyor. American Journal of Respiratory and Critical Medicine’da yayımlanan çalışma yeni bir biyomarker olan Huntingtin etkileşim proteini-1’i (HIP1) test edildi.

Araştırmacılar yeni bir biyomarker olan Huntingtin etkileşim proteini-1’i (HIP1) incelediler. Ayrıca bu biyomarkerin akciğer kanseri progresyonu ve metastazındaki rolünü araştırdı. HIP1’in biyomarker görevi görmesinin yanında laboratuvar çalışmalarında akciğer kanser hücrelerinin hareketliliğini bastırdığını ve metastazı da baskıladığı saptandı.

Araştırmacılar, çalışmaya 121 hastadan aldıkları akciğer dokusunu inceleyerek başladı. Hastalığın en erken evrelerinde olanların, daha geç evrelerinde olanlara göre daha fazla HIP1 eksprese ettiklerini buldular. Aynı zamanda hastalığın erken evrelerinde (evre I-II) HIP1 ekspresyonları arasındaki

ilişkiyi incelediler ve daha yüksek düzeylerde HIP1 eksprese eden ve daha uzun sağkalım gösteren hastalar arasında, HIP1’in prognostik bir biyomarker olduğuna işaret eden bir korelasyon buldular.

Laboratuvarında, HIP1 ekspresyonu kanser hücresi hareketliliği ile ters ilişkililiydi. Fare modellerinde bu bulguları doğruladılar. Yüksek HIP1 ekspresyon düzeyleri, daha az metastatik tümör hücresi ile anlamlı derecede ilişkililiydi. Araştırmacılar daha sonra HIP1’in sellüler hareketliliği ve metastazı baskılama kapasitesinin arkasındaki mekanizmayı irdeledi. HIP1’in, epitelyal mezenkimal geçişi düzenleyen bir protein kinaz olan Akt’yi modüle ederek hücre

istilasını ve metastazın başlamasını kolaylaştırdığını buldular.

Bulguların heyecan verici olduğunu belirten çalışmanın yazarlarından Prof. Dr. Pei-Jung Lu, “HIP1 düzeylerini ve fonksiyonlarını restore edebilirsek, insan akciğer kanseri metastazını erken evrede durdurabilir veya önleyebiliriz. Bu keşfi klinik uygulamaya getirmek için şimdi yapmamız gereken şey ise gen tedavisi veya küçük molekül müdahaleleriyle hedeflenebilir HIP1 genin düzenleyici tanımlamak.”

Kaynak: *HIP1 is an Early-stage Prognostic Biomarker of Lung Adenocarcinoma and Suppresses Metastasis via Akt-mediated EMT. Che-Yu Hsu, Yi-Hua Jan, Wen-Pin Su, Chih-Jen Yang, Marcus J Calkins, Michael Hsiao, and Pei-Jung Lu. Am J Respir Crit Care Med. DOI: 10.1164/rccm.201412*

HIP1 Akciğer Adenokarsinomunun erken evre prognostik biyomarkeridir ve AKT aracılı EMT yoluyla metastazı baskılamaktadır

Özet / Bilimsel Zemin: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), esas olarak metastaz nedeniyle kötü sağkalım oranı taşımaktadır. Bununla birlikte, NSCLC metastazını yöneten moleküler mekanizmalar tanımlanmamıştır. Huntingtin etkileşim proteini-1’in (HIP1), tumorigenezde rol oynadığı bilinmektedir. Biz, HIP1’in NSCLC progresyonu ve metastazındaki rolünü test ettik. Amaçlar: HIP1 ekspresyonu insan NSCLC tümörlerinde ölçüldü ve sağkalım sonucu ile korelasyon değerlendirildi. İlave olarak, HIP1’in metastazı baskılama kapasitesini araştırdık. HIP1’in metastazın baskılanmasına katkıda bulunduğu moleküler mekanizma araştırıldı. Yöntemler: İmmünohistokimya (IHC) ile HIP1 ekspresyonunu analiz etmek için 121 NSCLC hastasından numuneler içeren doku dizilimleri kullandık. HIP1 ekspresyonunun metastaz üzerindeki rolünü araştırmak için, HIP1 ekspresyon düzeyleri değiştirilmiş akciğer adenokarsinom (AdCA) hücreleri kullanarak sellüler hareketlilik, migrasyon ve istilayı değerlendirdik. HIP1’in metastazı baskılayışını ve in vivo mekanizmasını değerlendirmek için aynı hücrelerle insan hastalık fare modelleri uygulandı. Ölçümler ve Ana Bulgular: AdCA progresyonundaki HIP1 ekspresyonunun erken evre prognostik biyomarker olduğu ve düşük ekspresyonunun kötü prognoz ile korelasyon gösterdiği bulundu. Aynı zamanda HIP1’in AdCA’da metastatik süpresör olduğunu bulduk. HIP1 akciğer kanser hücrelerinin hareketliliğini hem in vitro hem de in vivo anlamlı derecede baskılamış ve AKT/GSK3β/β-katenin sinyallemeyi baskılayarak epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) düzenlemiştir. Sonuçlar: HIP1, erken evre prognostik biyomarker ve metastatik süpresör görevi görmektedir. AdCA progresyonu sırasında indirgenen ekspresyon, Akt-aracılı EMT’nin HIP1 süpresyonunu hafifletebilir ve böylelikle geç metastaz ve kötü prognoz gelişimine yol açabilir.

Doç. Dr. Haldun Soygür: “Psiko onkoloji, kanser tedavisinin parçası haline gelmeli”

Kanser hastaları tanı, tedavi ve hastalığın ileri evrelerinde çeşitli ruhsal ve davranışsal tepkiler gösterebiliyorlar. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi müdahaleler de kişinin psikolojisini bozabiliyor. Bunların yanı sıra hastalığın kendisinin de psikiyatrik sorunlara neden olabildiğini belirten Doç. Dr. Haldun Soygür, psiko-onkolojik tedavinin, genel tedavinin ayrılmaz bir parçası olduğuna dikkati çekti. Psiko onkolojinin hastaya, hasta yakınlarına ve onkoloji ile uğraşan insanlara hizmet vermeyi de amaçladığını belirten Doç. Dr. Soygür, “Pek çok kanser hastalığında tıbbi onkoloji, genel cerrahi veya cerrahi onkoloji devreye giriyor. Tıpkı bunlar gibi psikolojik tedavilerin de devreye girmesi gerekir” diyor.



Kanserin ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğunu ve giderek daha sık görüldüğünü anlatan Doç. Dr. Soygür, kanserin tedavisinde psiko onkoloji disiplinin yeri ve önemi hakkında ONCOLife Dergisi Ankara Temsilcisi Hatice Pala Kaya'nın sorularını yanıtladı.

Kanser, hasta için psikolojik sıkıntılara, ruhsal çöküntülere neden olabilen çok ciddi bir hastalık. Kanser hastalarında daha çok ne tür psikolojik sorunlarla karşılaşıyorsunuz?

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR:

Kanser elbette biyolojik tabiatı olan bir hastalık ama herhangi birimizin

böyle bir rahatsızlıkla karşı karşıya kalması durumunda hem o bireyin hem de yakınlarının, ailesinin yaşamının altüst olması söz konusu.

Çünkü çeşitli kanser türlerinin günümüzde erken tanı ile pek çoğu tedavi edilebilse de, sağ kalma oranları çok daha artmış olsa da, kanser denildiği zaman bir biçimde ölümü ve acılar içinde kıvranarak perişan olmayı, olumsuzluğu çağrıştıran bir kavram akla geliyor. O nedenle de hem bireyin hem de ailenin çok ciddi tepkileri olması kaçınılmaz bu rahatsızlık karşısında. Hatta belki buna kanser ile ilgilenen sağlık çalışanlarını da katmak lazım yani onlar da çok ciddi, çok önemli bir işle uğraşıyorlar. Bir yandan üzerlerinde çok büyük bir sorumluluk var ve iyi

şeyler yapıyorlar ama rahatsızlığın doğasından kaynaklanan güçlükler ortaya çıkabiliyor. Kimi zaman bu güçlükleri hasta ve yakınlarıyla paylaşmak durumunda kalıyorlar. Bir de hakikaten uzun soluklu bir mücadele söz konusu olduğundan dolayı onlar için de tüketici ve yorucu bir kavram söz konusu.

Psiko onkoloji denildiği zaman ne anlamalıyız peki?

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR: Bu sorunuza cevap vermek için bir adım geriden belki “Konsültasyon Liyezon” psikiyatrisinden başlamak lazım. Biz konsültasyon liyezon psikiyatrisi dediğimizde şunu anlıyoruz; tıbbi nedenlerle veya cerrahi nedenlerle hastanede yatan ya da ayaktan tedavi gören hastaların herhangi bir biçimde ruhsal problemleri olduğunda hekim arkadaşlarımız bizden konsültasyon isterler. Bu zaten tıbbi pratikte çok yaygın olan bir şeydir. Ama bir de liyezon, yani bağlantı psikiyatrisi dediğimiz bir şey var. O da birlikte, çok daha organize bir şekilde çalışmak anlamına geliyor. Liyezonda, psikiyatri diğer tıp disiplinleriyle daha kurumsallaşmış, daha organize olmuş, daha iç

çe bir çalışma yürütür. Şimdi bu kavramların ışığında yani bir konsültasyon liyezon psikiyatrisi alt disiplini olarak psiko onkolojiyi görmeliyiz, tıpkı psiko dermatoloji, psiko-kardiyoloji gibi.

Dolayısıyla psiko onkoloji dediğimiz zaman şunu anlamalıyız:

Bir; kanserin gerek nedenleri, gerek işleyişi, akışı, süreci, gidişi ve sonlanımı üzerinde ulusal, toplumsal faktörlerin oynadığı rolleri aydınlatmaya, açıklamaya çalışan, iki; kanser rahatsızlığının hasta, hastanın yakınları ve kanserle ilgilenen insanlar üzerinde oluşturabileceği ruhsal, toplumsal bir takım sıkıntıları önce saptayıp sonra da nasıl giderebileceğimizle ilgili bir disiplinden bahsediyoruz demektir. Dünyanın pek çok önemli gelişmiş ülkesinde bütün ciddi ve saygın onkoloji hastanelerinde mutlaka psiko onkoloji birimleri vardır.

Kanser tedavisinde psiko onkoloji disiplininin yeri, amacı ve önemi nedir?

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR:

Onkolojik, ayaktan ve yataklı hizmet veren bir kurumun bana

göre olmazsa olmaz disiplinlerinden bir tanesi psiko onkoloji birimidir. Bu birimin ana yapılanmaya sayısız katkıları olacaktır. Elbette psiko onkolojinin şöyle bir iddiası yok; herhangi bir kanserli hastayı psiko onkoloji birimi tedavi edecek.

Hastanın doktoru belli, ekip belli, hasta belli, herkes belli. Ama orada iyi bir işbirliğini sağlamak lazım. Pek çok kanser hastalığında diyelim ki tıbbi onkoloji devreye giriyor, genel cerrahi veya cerrahi onkoloji devreye giriyor. Benim düşüncem, tıpkı bunlar gibi psikolojik tedavilerin de devreye girmesi gerekir. Nasıl ki bazen bir meme kanserinde özellikle lenfle oynanmışsa fizyoterapinin anlamı var, bana sorarsanız o hastada en az fizyoterapi kadar psiko terapinin de anlamı var.

Esas olan hasta olduğuna göre, öncelikle hastadan başlayalım. Bir insana kanser tanısı konuldu. Bu andan itibaren, yani kanser tanısı konduğu andan itibaren ruhsal, toplumsal süreçler işlemeye başlıyor. Çünkü bu tür kötü haberler karşısında hepimizin verdiği bir takım evrensel tepkiler var. Başlangıçta “bu gerçek değil, bende böyle bir şey olamaz” gibi bir çok





yaşama, bunu bir anlamda inkar etme sürecinden geçebilir insan evrensel anlamda. Sonrasında çok ciddi bir öfke duyabilir; neden ben. Bu da çok önemli bir tepki.

Fakat giderek insan süreç anlamında o öfkeyi de yaşadıkten sonra depresif bir kabulleniş, bir hüznün, keyifsiz, tatsız da olsa bir kabulleniş süreci geliyor. Sonra da durumun gerçekliğini algılayıp bir pazarlıkla ne yapılacaksa onu yapıyor. Olağan süreç böyle işler. Burada en önemli nokta, her ne olursa olsun, her aşamada tabii ki destek ihtiyacı olabilir ama insan kendisi de bu süreçlerden geçebilir. Esas önemli olan tedavi işbirliği. Demek ki insanın kanser hastalığına karşı ilk planda verdiği duygusal tepkiler önemli oluyor.

İkincisi, kimi zaman bu tepkiler, bir de kısa süreli bir şeyden bahsetmiyoruz uzun soluklu bir şey olduğu için süreç içinde bir takım daha ciddi ruhsal tablolar ortaya çıkabilir. Şöyle özetleyecek olursak, kanser rahatsızlığına yakalanan insanların yaklaşık yarısında bir ruhsal tanı çıkıyor. Bu arada öbür yarıda ruhsal tanı yok ama bir sürü sıkıntı, dert, tasa, stres olabilir. Yarısında bir psikiyatrik tanı var.

O yarısının üçte ikisinde anksiyete ve depresyon belirtileriyle seyreden uyum bozukluğu var. Yüzde 15-20 civarında major depresif bozukluk var. Bir de deliryum dediğimiz bir tablo var. Deliryum aslında tamamen tıbbi nedenlere bağlı olan bir tablodur. Diyelim ki bir kanser hastası beyin metastazı yapabilir, beyin metastazı yaptığı zaman beyin fonksiyonlarını etkiler ve hastada bir takım ruhsal bozukluklar ortaya çıkabilir. Yani insanın bir ameliyat sonrası kanındaki sodyumun, potasyumun değerlerinin değişmesi bile deliryum yapabilir. Ama esas nedeni ortadan kaldırdığınızda geçer. Hatta kanser tedavisinde kullanılan kimi ilaçlar da insanın ruhsal durumunu etkileyebilir.

Örneğin, aynı zamanda hepatit tedavisinde kullanılan interferon çok ciddi depresyon yapar, bunun bilinmesi gerekir. Giderek bu etkiler azalıyor ama pek çok diğer ilacın da kusma, başka rahatsızlıklar vermesi, halsizlik, yorgunluk gibi etkileri oluyor. Dolayısıyla kemoterapi de insanın ruhsal sağlığını bir parça olumsuz yönde etkiliyor.

Psiko onkolojinin sadece ortaya çıkan ruhsal hastalığı ortadan kaldıralım gibi bir amacı yok. Psiko

onkoloji hastaya, hasta yakınlarına ve onkoloji ile uğraşan insanlara hizmet vermeyi de amaçlıyor.

Kanser hastalığı tanısı almış bir insanda stresle baş etme yöntemleri anlamında ya da bir takım sağlığa uygun olmayan, örneğin sigara içme davranışı, bu da ciddi anlamda yardım gerektiren bir durumdur. Böyle durumlarda da işe yarayan bir disiplin. Bu arada, psiko onkoloji ekibinin kendisi de multi disiplinlerdir. Yani, psiko onkoloji alanında eğitilmiş bir psikiyatrist, bu alanda eğitilmiş klinik psikologlar, sosyal hizmet uzmanları, psikiyatri hemşireleri psiko onkoloji ekibini diğer onkoloji ekibiyle oluşturur.

Psiko onkoloji kanser tedavisinde nasıl yer alabilir?

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR:

Hem kanser tedavisinin kendisi multi disiplinler ama aynı zamanda kanser tedavisinde mutlaka rolü olması gereken psiko onkoloji disiplininin kendisi de multi disiplinlerdir. Burada hastanın asıl birincil tedavisini yapan medikal onkoloji, onkolojik cerrahi ya da radyasyon onkolojisi hekimlerinin hastalığın psikolojik boyutlarıyla ilgili duyarlılıkları ve bilgileri de çok önemli. Elbette onlar çok ağır

sorumluluklar gerektiren, hayatla ölüm arasında bir yerde, çok ciddi işler yapıyorlar. Burada gözden kaçırılmaması gereken şey şudur; biz hep onu iddia ediyoruz, diyoruz ki ruhsal, toplumsal belirti ve bulgular altıncı vital bulgudur. Vital bulgu nedir; hastanın vücut ısısı, hastanın nabızı, kalp atım sayısı, tansiyonu ya da ağrı gibi. Öyle ise hastayı takip ederken, onkoloji grubundaki arkadaşlarımızın tıpkı hastanın tansiyonunu, ateşini, arteriyel kan basıncını not eder gibi ruhsal durumunu da not etmeleri gerekir. Bunu da yine batılı ülkelere model alarak kolaylaştırmak ve ekonomize etmek önemli.

Herhangi bir şeyde bizim yardımımızın dokunabilmesi için her şeyden önce o durumu tanımamız, bilmemiz, anlamamız, saptamamız lazım. Onkoloji Hastanesi'nde çalıştığım dönemlerde meme kanseri hastalarına yönelik olarak yürüttüğümüz destek grupları vardı. Yani aynı rahatsızlığı yaşayan insanlar bir grup terapistinin eşliğinde hep beraber bir araya geliyorlardı. Aynı zamanda orada bir takım uğraşlar, sanat faaliyetleri de yapılıyor.

Bu insanların o dönemi başarıyla geçmelerinde, birbirleri ile etkileşime girmelerinde, sonra iyileşen hastaların diğerlerine o iyileşme sürecini anlatmaları ve birbirlerine yardımcı olmaları bakımından çok değerli. Kimi zaman da doğrudan doğruya bireysel psiko terapiye ihtiyaç duyulabilir. Sonuçta kanser hastasının ruhsal ve toplumsal ihtiyaçlarını saptayıp, ki bizim ülkemize özgü sorunlar da olabilir bunlar. Kadıncağzı filanca köyden gelmiştir ve yanında kimsesi yoktur, asık suratla yatıyordu. Eğer siz kimsenin onun ziyaretine gelmediğini bilmiyorsanız bunun altında başka bir sebep arayabilirsiniz. Yani altından bu kadar sade ve toplumsal bir neden çıkabilir. Bazen sorun çok yakınınızdadır ama siz görmüyorsunuzdur.

Ayrıca ailenin çok iyi ele alınması lazım. Orada çok farklı bir denge var. Ailenin mutlaka çok iyi bilgilendirilmesi ve konuyla ilgili aktif sorumluluklarının altını çizmek gerekir.

Onların da bazen yerli, yersiz, haklı, haksız çeşitli tepkileri olabilir ama bu tepkilerin bir biçimde savunulması gerekir. Bazen öyle olur ki hastanın tepkisini bir tarafa bırakıp, ailenin tepkisiyle uğraşmak zorunda kalabilirsiniz.

Psikiyatrinin kanser tedavisini uygulayan sağlık çalışanlara ne tür katkıları olabilir?

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR:

Onkoloji disiplini içinde çalışan arkadaşlarımızın temel iletişim becerileri konusunda yenilenmeye ihtiyaçları olabilir. Elbette hepsi

biliyorlardır ama daha orada incelik arzeden şeyler var, bu konularda katkı ihtiyaçları olabilir.

Yine bu disiplinde çalışmak, onkolog olmak ya da onkolog hemşiresi olmak tükenmişliğe çok yatkın bir alan. Tükenmişlikten kastettiğimiz şey şudur; bir alanda uğraş veriyorsunuz. Büyük bir çabayla, gayretle işin içine dalıyorsunuz. Hatta biraz iyiyseniz daha çok dalıyorsunuz, kendinizi paralıyorsunuz. Fakat bir süre sonra gücünüz, kuvvetiniz tükenmeye başlıyor. Kendinizi daha yorgun, halsiz, bitkin, demotive hissetmeye başlıyorsunuz. Tükenmişlik bazen depresyona kadar varabiliyor. O noktada işte onkoloji ekibinin kendisini gözden geçirmesi gerekiyor. Onkoloji ekibinin de demek ki kendi kendilerine destek grupları olabilir. Bu konuda stresle baş etmeleri, her şeyden önce onların da insan olduklarını unutmamaları gerekir. Ölümle bu kadar iç içe yaşarken onların da kendilerine vakit ayırmaları gerektiğinin farkında olmaları lazım. Dolayısıyla psiko onkolojinin bir önemli katkısı da belki bu alandadır.

Ölüme karşı kanıksama da tükenmişliğin aslında komponentlerinden biri. Şununla karıştırmayalım; ameliyat yapan bir cerrahın kan görünce kötü olması gibi bir şeyden bahsetmiyorum. Kanıksadık, yapıyoruz, o ayrı. Orada tamamen teknik bir şey söylüyor. Ama ölüm, acı, sıkıntı burada tırnak içindeki “duyarsızlık” o zaten tükenmişliğin bir belirtisi. Biz alıştık yapıyoruz söyleminin arkasında derin bir tükenmişlik olabilir, onu anlatmaya çalışıyorum.

Dolayısıyla insanların ayakları geri gitmeye başlar. Sabah şu saatte



iş yerinde olacak ama biliyor ki gittiğinde birçok şey onu bekliyor. Yavaş yavaş tükenir insan. İnsanız, tükeniriz. Onkolog arkadaşlarımız ciddi bir işle uğraşıyor. Bunun da kendine göre baş etme yöntemleri var, her anlamda üstelik.

Psiko onkoloji ülkemizde kanser tedavisinin bir parçası haline geldi mi, Türkiye’de durum nedir? Bu konuda karşılaştığınız temel sorunlar sorunlardan bahseder misiniz?

Doç. Dr. Haldun SOYGÜR:

Ülkemizde ne oluyor diye bakarsak, Türkiye’de benim bildiğim kadarıyla ana olarak üç kurumda psiko onkoloji birimi bulunuyor. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde ciddi bir psiko onkoloji birimi var. İzmir’de de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde böyle bir birim var. Bir de yaklaşık 10 yıl kadar önce, yani 2002 yılında bizim kuruluş çalışmalarını başlattığımız, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde bir psiko onkoloji disiplini oluşturmuştuk. Bazı özel hastanelerde zannediyorum ufak tefek hizmetler olabilir bu konuda. Giderek de artmaya başladı. Mesela Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin iyi bir konsültasyon psikiyatristi bölümü var ama psiko onkoloji ne kadar onun içindedir,



Bir başka nokta ise, psikiyatride bizim silahlarımız nedir; ilaçlarımız, psiko terapi tekniklerimiz var. Bireysel psiko terapi, grup psiko terapisi ve aile terapisi. Bir de sosyal müdahaleler var, krize müdahale gibi. İlaç konusu da burada ayrı bir zanaat arz eder. Çünkü ilaçlar birbirleriyle etkileşirler. Kanser hastası pek çok ilaç kullanan bir insandır. Dolayısıyla biz bazı incelikleri çok iyi bilmek zorundayız. Mesela; meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen diye bir ilaç var. Tamoksifen’in hangi anti depresanlarla nasıl etkileştiğini bilmezseniz gelişigüzel bir anti depresan verdiğinizde hastada tamoksifen, tedavi edici kan düzeyinden düşer. Yurtdışındaki

ciddi kanser kongrelerinde ilaç etkileşimleri ele alınıyor. Bizde de bunun konu edilmesi, önemsenmesi, dikkate alınması, bir alışkanlık ve fikir haline getirilmesi çok iyi olur diye düşünüyorum.

Prof. Dr. Murat Tuncer’in Kanser Savaş Dairesi Başkanı olduğu dönemde kanser danışma kurulunun alt kurullarından bir tanesinin psiko sosyal tedaviler danışma kurulu olması kabul edilmişti. Biz bu konuda çok çaba gösterdik, onlar da kabul etmişti. Bu da güzel bir gelişmeydi. Burada söz konusu olan insan olduğuna göre ve insanın da böyle ihtiyaçları olduğuna göre, bu disiplinin de katkıları ortada olduğuna göre kaçınılmaz bir şekilde psiko onkoloji disiplininin bu işe eklenmesi lazım.

Burada sorun şu; Türkiye’de 100 bin kişiye kaç tane psikiyatrist düşüyor, 100 bin kişiye kaç psikolog düşüyor? AB ve ABD ortalamalarıyla karşılaştığınızda çok ciddi farklar var arada. Hatta AB ortalamasıyla Türkiye’deki psikiyatrist sayısı arasında uçurum var. Son yıllarda bu uçurum biraz kapatılmaya çalışıldı. Psikiyatrist sayısını artıralım diye kontenjanları artırdılar ama kalite ne oldu? Bu işin bir de kalite yönü var.



Merck ASCO'da, kanser tedavisindeki son gelişmeleri sundu!

Merck, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin Yıllık Toplantısı ASCO'da kanser tedavisi alanında yaptığı yenilikçi araştırmaların verilerini sundu. Merck ve Pfizer arasında immüno-onkoloji alanında güncel tedavi alternatiflerinden birisi olarak geliştirilen anti-PD-L1 antikoru üzerine varılan işbirliği anlaşması hakkında bilgiler verildi.

Bu yıl Şikago'da gerçekleşen ve dünya çapındaki en büyük onkoloji kongresi olma özelliği taşıyan ASCO, 30 binden fazla onkolog, birçok hasta derneği ve onlarca basın mensubunu ağırladı. 51. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) Yıllık Toplantısı'nda, Merck'in biyofarmasötik şirketi Merck Serono'da Küresel Araştırma ve Geliştirme Başkanı Luciano Rossetti önemli açıklamalar yaptı.

Rosetti "Hastalar açısından anlamlı bir fark yaratmak amacıyla yumuşak doku sarkomları ve merkel hücre karsinomu gibi tedavisi zor kanserleri aydınlatmaya odaklandık. ASCO 2015'te sunduğumuz veriler, bu kanser türleri için yeni, farklılaşmış tedaviler geliştirebilmek

amacıyla şirket içi uzmanlığımızı ve becerilerimizi, stratejik işbirliklerimizle birleştirerek inovasyon sağlamaya duyduğumuz bağlılığın göstergesidir" dedi.

Merck ve Pfizer'den İşbirliği

Merck ve Pfizer, 2014 yılı Kasım ayında immüno-onkoloji alanında işbirliği için bir anlaşmaya vardıklarını duyurmuşlardı. Bu anlaşmanın bir parçası olarak her iki şirket, Merck tarafından keşfedilen, geliştirilen ve araştırma süreci devam eden anti-PD-L1 antikoru avelumabın tedavi edici potansiyeline odaklanan 20 yüksek öncelikli immüno-onkoloji klinik araştırma programı için işbirliği yapacaklarını açıkladılar.

Merck Türkiye Genel Müdürü Şehram Zayer konuyla ilgili

şu bilgileri verdi: "Daha hızlı ve etkin yol almak, daha iyi sonuçlar elde etmek için onkoloji alanında güncel tedavi alternatiflerinden birisi olarak geliştirilen anti-PD-L1 üzerinde önemli bir işbirliği yaptık. Pfizer ile immüno-onkoloji alanında işbirliğine giderek anti-PD-L1'in tedavi edici potansiyelini en üst seviyeye çıkarmayı, söz konusu araştırma-geliştirme programının kapsamını büyütmeyi ve ilk dalga immüno-onkoloji bazlı tedavilerin bir parçası olmayı hedefledik. ASCO'da gerçekleştirdiğimiz sunumlar işbirliğimiz ile immüno-onkolojiye gösterdiğimiz yaklaşımı, anti-PD-L1'in klinik çalışmaları üzerine güncel bilgilendirmeyi ve ASCO konularının özetlerini içerdi."

Pfizer Türkiye Onkoloji İş



Merck Türkiye Genel Müdürü Şehram Zayer



Pfizer Türkiye Onkoloji İş Birimi Lideri Mehmet Yetiş

Birimi Lideri Mehmet Yetiş konu hakkında şöyle konuştu: “Pfizer Onkoloji olarak, yüksek kalitede bilimsel araştırmalar yapıyor ve ürün geliştirmedeki liderliğimizi koruyoruz. Merck KGaA ile anti-PD-L1 antikoru üzerine birlikte çalışmak üzere imzaladığımız anlaşma ile kanser hastaları için immünoterapi kullanım alanını geliştirmeyi ve onkoloji iş birimimizi hızla büyütmeyi hedefliyoruz. Bu işbirliği her iki firmanın immüno-onkoloji alanındaki yetkinlik ve güçlü yönlerinden faydalanmamızı sağlayarak, farklı tümör tiplerine sahip hastaların ihtiyaçlarına cevap verecek gelişmeleri hızlandıracaktır. Bu birlikteliğin ürün geliştirme programlarımızın takvimlerine de olumlu katkıda bulunacağına inancımız tam.”

Kanser tedavilerini daha iyi hale getirmek için var gücümüzle çalışıyoruz

Şehram Zayer, “Günümüzde artık kanserin genetik özellikleri tedaviyi yönlendirmeye başladı. Bu genetik değişiklikler ve tedaviyi belirleyecek mutasyonların varlığını keşfetmek için araştırma-geliştirmenin önemini daha da artırdı. Bu alandaki gelişmelerle kanser hastalarına daha olumlu bir bakış açısı sağlayabilir duruma geldik. Henüz karşılanmamış hasta ihtiyaçlarına odaklanarak, hastaların yaşam kalitesini ve süresini uzatmak için tüm gücümüzle çalışmalarımıza devam ediyoruz. Ancak her zaman altını çizerek vurguladığımız gibi, kanserden korunma ve erken tanı için genel tarama testlerinin yapılması da en az tedavi kadar önemlidir” dedi.



Didem Aydın, Pfizer'in Doğu Avrupa Onkoloji Medikal Müdürü oldu

Pfizer'e katıldığı günden bu yana anti-infektif, aşı ve onkoloji gruplarında üstlendiği tüm rollerde görevini başarıyla yürüten ve Onkoloji Medikal bünyesinde Kıdemli Medikal Müdür olarak görev yapan Didem Aydın, Doğu Avrupa Meme Kanseri Medikal Müdürü olarak atandı. Didem Aydın, onkoloji ekibine katıldığı günden itibaren Pfizer onkoloji portföyünün ve ekibinin stratejik planlama ve gelişmesinde etkin rol almıştı.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve 2006 yılında Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi üzerine doktora/PhD derecesini aynı enstitüden aldı. 2006-2008 yılları arasında Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Departmanı ve Hematoloji / Onkoloji Departmanı Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Yrd. Doç. Doktor ve 2008-11 arasında Milano San Raffaele Telethon Gen Tedavisi Enstitüsü'nde post-doktoral araştırmacı olarak immünoloji ve onkoloji üzerine çalışmalar yaptı. Pfizer ailesine 2011 yılında Anti-infektif Medikal Müdürü olarak katılan Didem Aydın, ardından pediatrik ve erişkin endikasyonlarından sorumlu Prevenar Medikal Müdürlüğü görevinde bulundu. 2014 temmuz ayından itibaren Pfizer Onkoloji'de renal hücreli kanser portföyü ve meme kanserinden sorumlu Kıdemli Medikal Müdür olarak çalışıyordu.

Koçak Farma'nın onkoloji alanındaki yatırımları devam edecek

İlaç sektöründe bu yıl 45'inci yılını geride bırakan ve ülkemizdeki köklü ilaç firmaları arasında bulunan Koçak Farma, son yıllarda yaptığı Ar-Ge yatırımları ile dikkat çekiyor. Özellikle onkoloji ve biyoteknoloji alanında ismini giderek daha sık duymaya başladığımız Koçak Farma'nın vizyonu ve gelecek dönem hedefleri ile ilgili firmanın CEO'su Dr. Hakan Koçak ile görüştük.



● *Koçak Farma'nın kuruluşundan günümüze geçirdiği süreçler hakkında bilgi verebilir misiniz?*

Dr. Hakan Koçak: 1971 yılında kurulan Koçak Farma, beşeri ilaç ve ilaç etkin maddesi üretmektedir. 2000 yılında İstanbul tesislerinden Çerkezköy Organize Sanayi'nde 140.000 m2 alan üzerinde kurulu 100.000 m2 kapalı alana sahip ileri teknoloji donanımlı tesislerine intikal etmiştir. Bu sene 45'nci kuruluş yılını kutlayan Koçak Farma, ulusal en büyük ilaç üretim tesisine sahiptir.

● *Firmanızın 45 yıl içinde yaşadığı hızlı gelişimi ve başarıları hakkında bilgi verebilir misiniz?*

Dr. Hakan Koçak: İlaç sektöründe teknoloji çok hızlı gelişmektedir. Firmamızın kuruluşundan beri Ar-Ge faaliyetine önem vererek sektördeki güncel gelişmeleri izlemesi, onkoloji ve biyoteknoloji dahil pek çok yenilikçi ürünü ülkemizde ilk kez üreterek tıbbın hizmetine sunması büyümemizin lokomotif olmuştur. Kuşkusuz, bağlılık, sevgi ve saygıya dayalı yönetim anlayışımız, üretken insan kaynaklarımız ve kurumsal yapılanmamız da başarımızın vazgeçilmezleridir.

Dr. Hakan Koçak: Biyoteknoloji alanında dünyanın 4'ncü büyük yatırımını gerçekleştirdik

● *Koçak Farma'nın verileri ve şirket profili hakkında neler söyleyebilirsiniz?*

Dr. Hakan Koçak: Koçak Farma Grubu üretim, satış ve idari bölümlerinde yaklaşık 1200 kişi istihdam edilmektedir. Teknoloji birikimi, ileri teknoloji donanımlı üretim tesisleri, üretim kapasitesi ve yıllık satış cirosu ile Türkiye'nin önemli bir yerli ilaç üreticisidir. Koçak Farma, ISO 2015 Türkiye'nin ilk 500 Büyük Sanayi Kuruluşu arasında yer almaktadır. Biyoteknolojide dünyanın 4'ncü büyük yatırımını gerçekleştirmiştir.

● *Üretiminiz özellikle hangi tıbbi alanlara yoğunlaşıyor?*

Dr. Hakan Koçak: Koçak Farma 400'ü aşan çeşitte beşeri ilaç üretmektedir. Ürünlerimiz; Onkoloji, Hematoloji, Üroloji, Jinekoloji, Kardiyoloji, Cerrahi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Romatoloji, Çocuk Hastalıkları, Göz Hastalıkları, Endokrinoloji, Enfeksiyon, İç Hastalıkları, KBB, Nöroloji, Psikiyatrik Hastalıklar

başta olmak üzere tüm tedavi alanlarını kapsamaktadır.

Koçak Farma;

- *Zoledronik asit etken maddeli "Zomebon" adlı kullanıma hazır şırınga formundaki ürünü,*
- *"Enoksaparin Sodyum" etken maddeli "Oksapar" adlı kullanıma hazır steril şırınga formundaki biyolojik ürünü,*
- *68 çeşit kanser ilacını,*
- *Yumuşak kapsül ürünleri,*
- *Steril kartuş ürünleri,*
- *Liyofilize flakon ve ampul ürünleri*

Türkiye'de ilk kez üretmiştir.

● *Onkoloji alanındaki çalışmalarınız neler?*

Dr. Hakan Koçak: Koçak Farma onkoloji alanındaki 68 çeşit ürün portföyüyle dünyanın önde gelen kanser ilacı üreticisi firmalarından biridir. " Onkoloji İlaçları ve Hammaddelerinin Yerli Üretimi" projesi 2010

yılında TÜBİTAK 9.Teknoloji Ödülleri Büyük Ölçekli Firma Kategorisinde finalist olmuş, aynı proje 2011 yılında Altın Havan Eczacılık Ödülünü kazanmıştır. Koçak Farma 2013 yılında kanser hastalarının tedavisine yaptığı katkılardan dolayı T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından "Onkolojide Yerli Yatırım Teşvik Ödülü"ne layık görülmüştür. Kuruluşumuz onkoloji alanında ülkemizin ihtiyacını karşılayacak kapasite ve yeterliliktedir.

● *2025 yılında Koçak Farma'nın nerede, hangi konumda olacağını öngörüyorsunuz?*

Dr. Hakan Koçak: Koçak Farma Ar-Ge Merkezinde 70 bilim insanı ve uzman özellikle kanser ilaçları, biyoteknolojik ilaçlar, viral, bakteriyel ve rekombinant aşılar ile ilgili Ar-Ge araştırmalarını başarı ile sürdürmektedir. 2025 yılında Koçak Farma'nın global bir marka olarak 55'nci kuruluş yılını kutlamayı öngörüyoruz.



Yerli teknoloji ile meme kanseri teşhisinde devrim gibi gelişme

Bir grup Türk bilim insanları tarafından geliştirilen ‘mikrodalga teşhis cihazı – MMT’ meme kanserinin teşhisinde Tomografi, Ultrason ve MR’ın gibi ithal ve pahalı teknolojilerden daha iyi sonuçlar verdi. Klinik çalışmalarda mevcut görüntüleme cihazlarının teşhisinden çok daha ileri seviyede sonuçlar elde edilen MMT dünyada yaklaşık 4 bin bilim insanının katıldığı uluslararası kongrede ‘Mükemmel Çalışma’ ödülü kazandı.

Yeni geliştirilen cihaz sayesinde meme kanserinde tespitinde zorluk yaşanan küçük tümörler bile görüntülenerek ve tedavide başarı artacak. Cihaz İTÜ-Arı Teknoparkta Mitos Medikal AŞ firmasınınca üretildi. Cihazla ilgili klinik çalışmalar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümünden Prof. Dr. Murat Özcan ve Prof. Dr. Tunaya Kalkan denetiminde yürütüldü. Çin’in başkenti Pekin’de yapılan Avrupa Cerrahi Birliği Kongresi’nde (ESS European Society of Surgery) çalışmanın bildirisi ‘Mükemmel Çalışma’ (Excellentabstract) ödülü aldı. ‘Yeni bir meme kanseri tümörü görüntüleme tekniği’ adlı çalışmada hastalar üzerinde yapılan testlerden alınan ilk sonuçlar son derece önemli ve dikkat çekici bulundu.

Meme kanserini çok erken evrede teşhis edebilen MMT cihazı ile Sağlık Bakanlığı onayıyla Prof. Dr. Murat Özcan ve Prof. Dr. Tunaya Kalkan yönetiminde bir ekip tarafından hastalar üzerinde klinik testler yapıldı. Klinik testlerin sonuçları bir devrim niteliğinde olup, günümüzde meme kanseri tümörünü görüntülemekte kullanılan Mamografi, MR, Ultrason gibi tekniklerin sonuçlarını geride bıraktı. Yapılan çalışmada MMT cihazı ile hasta ölçümlerinde alınan sonuçlar, patolojik verilerle karşılaştırıldı ve patolojik bulgulardaki tümör büyüklüğünün bire bir örtüştüğü saptandı.

Halen meme kanseri teşhisi amacıyla yaygın olarak mamografi cihazlarının kullanıldığını, belirten Prof. Dr. Murat Özcan, “Ancak bu yöntemler sadece 40 yaş üstü kadınlarda kullanılması,

radasyon yayması nedeniyle yılda en fazla bir kez çekim yapılıyor. Yine mevcut teknolojiler ölçüm esnasında memeyi sıkıştırarak hastaya rahatsızlık veriyor; tümörün yeri ve büyüklüğü tam ölçülemiyor. 7-8 mm altındaki tümörlerin tespiti pek mümkün olmuyor. Oysa MMT cihazı ile bu tür olumsuzluklar kalmayacak.

MMT teknolojisi ile her yaştan kadının hiçbir sıkıntı çekmeden istediği zaman kanser taraması yaptırabilecek. Zira her yaşta kadın memesine hiçbir şey değmeden, radasyon vs. sıkıntısı olmadan isterse her gün ölçüm yaptırabilecek. Ölçüm sonucu tümörün hem gerçek büyüklüğünü, hem şeklini, hem de yerini ve habis olup olmadığını gösterebilecek.”



**Pahalı ve radyasyonlu teknolojilere gerek kalmayacak
İsteyen her gün çekim yapabilir**





MARKANIZI CANLANDIRIN DEĞER KATIN



Halaskargazi Cd. Ünsal Çarşısı No: 172 Kat: 3 Daire: 133 Şişli - İstanbul

T. 0 212 - 225 30 16 T. 0 212 - 225 30 17

info@fapromosyon.com

**Daha İyi İlaç
Daha İyi Yaşam**

KOÇAK FARMA ONKOLOJİ
HEMATOLOJİ GRUBU

Kapeda
Kapesitabin 150 - 500 mg

Granitron
Granisetron 1-2 mg Tablet

PEMTREX
Pemetreksat 100 mg - 500 mg

DAKARBAZ
Dakarbazin 500 - 200 mg

Bendamus
İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon
Bendamustin Hidroklorür 25 mg / 100 mg IV

Blemisin
Liyofilize Toz İçeren Flakon
Bleomisin Sülfat 15 mg / 30 mg

VINCISTINE
KOÇAK
Vinkristin 1 mg - 2 mg

Temomid
5 mg 20 mg 100 mg 250 mg
temozomide

Palodin
Palonosetron Hidroklorür 250 µg / 5 ml

GEMKO
Gemsitabin 200 - 1000 - 1000 mg 4 fl.

İRİNOCAM
irinotekan 40-100-150-300 mg

Azadin
Azasitidin 100 mg

Bexgratin
Beksaroten 75 mg

METHOTREXATE
KOÇAK
Metotreksat 50 mg

FLUOROURACIL
KOÇAK
Fluorourasil 250-500-1000 mg

Letrol
Letrozol 2,5 mg

ZOMEBON
Zoledronik asit 4 mg/5 ml İ.V.

TAKSEN
Paklitaksel 30-100-150-300 mg

Kordexa
Deksametazon 0.50/2.5/4/6 mg Tablet

İmavec
İmatinib 100 - 400 mg Kapsül

EVORABİN
İnfüzyon İçin Kuvamirli Çözelti İçeren Flakon
Etoposid 20 mg / 1 flakon (4 mg/ml)

CISPLATIN
KOÇAK
Sisplatin 10 mg - 20 mg - 50 mg

ETOSİD
Etoposid 50 mg / 100 mg

Anazol
Anastrozol 1 mg

Doxitax Tec
Doksitaksel 20-80-160 mg

Ploxal - S
oksaliptin 50-100-200 mg

Vinko
Vinkristin Söflet 1 mg / ml

Borcade
Bortezomib 3.5 mg IV

Merpurin
Merkaptopurin 50 mg/25 Tablet

MITOXANTRONE
KOÇAK
Mitoksantron 20 mg

CARBOPLATIN
KOÇAK
Karboplatin 50 mg - 100 mg - 400 mg