

Mart / Mayıs 2016

# ONCO Life®

## OE-MRI teknolojisi ile kanser tanı ve takibinde yeni bir dönem

*Prof. Dr. Ahmet Özet  
Doç. Dr. Ertan Ökmen  
Doç. Dr. İbrahim Tek*

*Prof. Dr. Osman İlhan  
Doç. Dr. Nalan Ogan  
Doç. Dr. Serdar Şıvgın*

Türk Tıbbi  
Onkoloji  
Kongresi

Hematolojik  
İmmünoloji  
Kongresi

İlaç yüklü nano  
'kabarcıklar'  
karaciğer kanseri

Kanser hastaları  
ve deneysel  
'kent bahçesi'



Türkiye'nin sağlıkta ilk kurumsal

# MÜKEMMELİYET MERKEZİ



Liv Hospital, SRC (Surgical Review Corporation) tarafından verilen ve dünya çapında geçerliliği olan “Center of Excellence” Mükemmeliyet Merkezi Sertifikası’nı almak için uluslararası düzeyde bir denetimden başarıyla geçti. Güvenilir ameliyat ortamı, 360 derece hasta bakım ve başarılı tıbbi sonuçları sayesinde, 3 branşta aldığı Mükemmeliyet Merkezi Sertifikası ile Türkiye’de bir ilke imza attı.

[livhospital.com](http://livhospital.com)

0850 222 2 548 - 444 4 548

[facebook.com/Livhospital](https://facebook.com/Livhospital) | [twitter.com/Livhospital](https://twitter.com/Livhospital)  
[instagram.com/Livhospital](https://instagram.com/Livhospital) | [linkedin.com/Livhospital](https://linkedin.com/Livhospital)

İSTANBUL | ANKARA



# ONCOLife

Medikal Akademi'nin  
ücretsiz ekidir

## Künye

### İmtiyaz Sahibi

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

### Genel Yayın Yönetmeni (Sorumlu)

Hüseyin Kandemir  
haber@medikalakademi.com.tr

### 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

### 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: 4 / Mart - Mayıs 2016

## Akademi ve kliniği buluşturan bir yayın olabilmek...

Onkoloji camiasını buluşturan ve birbirini tamamlayan  
medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve cerrahi gibi bilim dallarındaki  
bilimsel gelişmeleri sayfalarına taşımayı amaçlayan ONCOLife  
yeni bir sayı ile karşınızda...

Bugüne kadar hazırladığımız tüm sayılarımızda olduğu gibi akademi  
ile kliniği, literatür ile pratiği yine buluşturmaya çalıştık.

Her yeni sayımızda akademiden giderek daha fazla destek  
görmek ONCOLife editörleri olarak bizlerin inancını pekiştiriyor.

Bu sayımızda da pek çok değerli akademisyenin sizin için  
kaleme aldığı yazıları okuma imkanı bulacaksınız. Ayrıca yine  
onkoloji literatürünü tarayarak hazırladığımız pek çok  
ilginç araştırma ve haber dosyası bulacaksınız.

Bizim için bir diğer önemli haber kaynağı ise kongreler,  
bu sayımızda hem onkoloji hem de hematoloji  
alanında yapılan toplantıları yakından takip ettik  
ve gündemde olan önemli konuları  
okurlarımız için derledik.

Bir sonraki sayımızda hedefimiz ONCOLife olarak ASCO'da  
olmak ve en çok tartışılan güncel konuları editörlerimizle  
doğrudan sizler için derlemek. Bu yılki ASCO'da  
sunulacak çalışmalarla ilgili sizlerin analizlerini  
şimdiden rezerve etmek isteriz.

ONCOLife editörleri olarak her zaman okurlarımızdan gelen  
öneri ve eleştirileri sevinerek karşılayacağımızı ve özellikle  
bu amaçla hazırlanacak olan yazılara sayfalarımızda  
geniş yer vereceğimizi bir kez daha  
hatırlatmak istiyoruz.

Büyük bir emekle hazırladığımız ONCOLife'ı keyifle  
okuduğunuzu umuyoruz. Bizim için en önemli ödül sizlerin  
öneri ve eleştirileriniz olacaktır.

Saygılarımızla...

Hüseyin Kandemir

# İÇİNDEKİLER

## LİTERATÜR

- 4** OE-MRI görüntüleme teknolojisi ile kanser tanı ve tedavisi...
- 6** Virüsten türetilen partiküllerle lösemi tedavisi mümkün olabilir
- 7** ALK inhibitörüne dirençli mutasyonların krizotinibe duyarlılığı
- 12** Over kanseri tedavisi için yeni bir terapötik strateji
- 14** Meme kanseri tedavisi sürecinde over ve fertilitiyi korumak
- 15** Denosumab, meme kanserinde sağkalımı artırıyor

## SEKTÖR

- 38** BMS, immüno-onkoloji ile kanser tedavisinde liderliğe hazırlanıyor
- 46** CHMP, Servier'in yeni ürününü tavsiye etti

## SÖYLEŞİLER

- 18** **Prof. Dr. Osman İlhan**  
Kök hücre çalışmaları lösemi tedavisinde umut vaat ediyor
- 22** **Doç. Dr. Serdar Şıvgın**  
İmmünoterapi hematolojik kanserlerin tedavisinde başarı

## YAZILARIYLA

- 17** **Prof. Dr. Ahmet ÖZET**
- 26** **Doç. Dr. Ertan Ökmen**
- 28** **Doç. Dr. İbrahim TEK**

## HABERLER

- 10** Deneyisel 'kent bahçesi' ve kanserden kurtulanlar
- 16** Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi yoğun katılımı yapıldı

# 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*

# OE-MRI teknolojisi ile kanser tanı ve takibinde yeni bir dönem

**Tehlikeli tümörlerin vücuda yayılmasından önce bulunmasını ve tedaviyi buna göre uyarlamayı sağlayan yeni bir görüntüleme testi geliştirildi.**

**Cancer Research dergisinde yayınlanan çalışmaya göre, tümörlerdeki oksijen deprivasyon alanlarını haritalayan ayrıntılı bir manyetik rezonans görüntüleme teknolojisi sayesinde kanser teşhisi ve tedavisinde önemli bir eşik aşıldı.**

Manchester Üniversitesi ve Londra'daki Kanser Araştırma Enstitüsü'ndeki bilim insanları, tümörlerdeki oksijen deprivasyon alanlarını haritalayan ayrıntılı bir manyetik rezonans görüntüleme (MRI) teknolojisi geliştirdiklerini açıkladılar. Oksijen yetmezliği veya hipoksi, genellikle kanserin agresif büyüme gösterdiğinin bir belirtisidir. Hipoksi aynı zamanda tümör içerisindeki kan damarlarının büyümesini uyarmaktadır ve böylelikle kanser hücrelerinin vücudun diğer bölümlerine yayılmasını hızlandırabilmektedir.

Yeni bir çalışma, tümörler içerisindeki tehlikeli, hipoksik alanlara iletilen X-ışını dozlarını kuvvetlendiren daha etkin radyoterapi planlamasının önünü açabilir ve radyoterapi veya bazı ilaçlarının işe yarayıp yaramadığını izlemenin yeni yollarını gösterebilir. Cancer Research UK, Mühendislik ve Fizik Bilimleri Araştırmaları Konseyi ve Wellcome Trust gibi birçok organizasyon tarafından desteklenen çalışmada, araştırmacılar, kanser hücrelerinin büyüyen tümörler içerisinde hipoksi haritaları oluşturmak için oksijen

kontrastlı MRI denilen yeni bir teknolojiye yararlandı. Halen insan klinik çalışmaları da sürmekte olan bu yeni teknolojinin kanser teşhis ve tedavinin takibinde önemli avantajlar yaratacağı belirtiliyor.

Oksijen kontrastlı MRI, saf oksijen gazının inhalasyonu sırasında kan plazmasında ve doku sıvısında çözünen oksijen konsantrasyonundaki değişikliklerden kaynaklanan görüntü yoğunluğundaki dalgalanmaların izlenmesiyle çalışmaktadır. Bazı dokular ekstra

**Oksijen kontrastlı MRI, klinik öncesi kanser modellerinde hipoksiyi doğru tanımlamakta, hesaplamakta ve haritalamaktadır.**

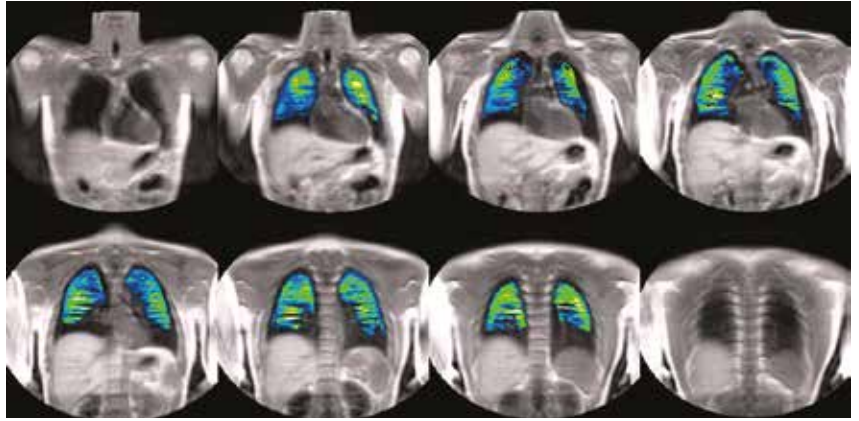
**Özet:** Prognostik ve prediktif çalışmalar, radyoterapi planlaması ve tedavinin izlenmesi için tümör hipoksisinin non-invaziv biyomarkerlerine klinik ihtiyaç vardır. Oksijen kontrastlı MRI (OE-MRI), in vivo tümör oksijen iletiminin derecesini ve boyutsal dağılımını hesaplamaya yarayan yeni bir görüntüleme tekniğidir. OE-MRI'da, protonların longitudinal relaksasyon zamanı ( $\Delta R1$ ), plazma veya interstisyel doku sıvısında çözünen moleküler oksijen konsantrasyonuna oranla değişmektedir. Bu nedenle, iyi oksijenli dokular pozitif  $\Delta R1$  göstermektedir. Oksijen provokasyonuna dirençli tümör fraksiyonunun (pozitif  $\Delta R1$  olmaması, "Oksi-R fraksiyonu" denilmektedir), çeşitli vasküler ve hipoksik özelliklere sahip modellerde sağlam bir hipoksi biyomarkeri olabileceğini varsaydık. Burada OE-MRI sinyallerinin, yüksek oranda vasküler 786-O renal kanser ksenograftlarında tümör pOR2'deki değişikliklere duyarlı, doğru ve kesin olduklarını gösteriyoruz. Ayrıca, Oksi-R fraksiyonunun, tümör perfüzyonu ölçümleri ile birlikte kullanıldığında farklı hipoksik ve vasküler fenotiplere sahip birçok modelde hipoksik fraksiyonu hesaplayabildiğini gösteriyoruz. Son olarak, Oksi-R fraksiyonu, vazomodülatör ajan hidralazin ile indüklenen hipoksideki dinamik değişiklikleri tespit edebilmektedir. Buna karşın, daha geleneksel hipoksi biyomarkerleri (kan oksijenasyon düzeyine bağlı MRI ve dinamik kontrastlı MRI'dan elde edilen) tutarlı şekilde tümör hipoksisini vermemektedir. Bulgularımız, Oksi-R fraksiyonunun tümör hipoksisini non-invaziv şekilde doğru hesapladığını ve klinikte kullanılmak üzere derhal çevrilebileceğini göstermektedir.

oksijeni diğer dokulardan daha hızlı almakta olup, bu da MRI taraması altında bölgelerin daha yoğun değiştiğini göstermektedir.

Araştırmacılar hipoksik tümör alanları görüntülerinin daha oksijenli alanlara göre o kadar çarpıcı bir yoğunluk değişimi göstermeyeceğini öngörüyor. Ayrıca hipoksinin tespit alanlarında MRI tekniklerinin işe yaradığını kanıtlamak için birkaç adımlı bir süreç izlemiş, ilk olarak yüksek oranda hipoksik tümörlere neden olduğu bilinen böbrek kanser hücre dizisinden gelişen tümörleri görüntüleyerek başlamışlardır.

Daha sonra tekniklerinin daha az hipoksik tümörlerde de işe yaradığını göstermek amacıyla daha yavaş büyüme gösteren böbrek tümörü tipini ve bağırsak kanseri hücre dizisinden gelişen tümörleri görüntülemişlerdir.

Araştırmacılar, taramalardan elde ettikleri bulguları doğrulamak için mikroskop altında bakılan tümörlerden aldıkları numuneler ile kendi görüntülerini çapraz refere ettiler. Çalışma başkan yardımcısı Dr. Simon Robinson şunları söylemiştir: “Bizim tekniğimiz, radyoterapi ve kemoterapiye daha dirençli ve daha agresif olma eğilimi gösteren



oksijen deplesyon alanları bulunan tümörleri tespit etmek için MRI teknolojisinden yararlanmaktadır. Çalışmamız, tümör hipoksisini tanımlamak, hesaplamak ve haritalamak için oksijen kontrastlı MRI kullanımını valide etmek için güçlü kanıtlar sunmaktadır.”

Çalışmanın sonuçlarını değerlendiren Manchester Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. James O'Connor, şunları söylüyor: “Halihazırda tümör hipoksisinin dağılımını hızla hesaplayabilecek valide edilmiş ve ekonomik bir klinik görüntüleme tekniği bulunmuyor. Elde ettiğimiz bulgular, geleneksel klinik MRI taramalarında kullanılmak üzere çevrilmektedir. Umuyoruz ki, oksijen kontrastlı MRI, yalnızca en tehlikeli tümörleri bulmakla kalmayacak, aynı zamanda

radyoterapi tedavisi planlamasına yardımcı olacak ve tedavi yanıtının izlenmesi için kullanılabilir.”

Cancer Research UK müdürü Dr. Nell Barrie, “Kanser hücreleri oksijensiz kaldığında, orjinal tümörden yayılıp, hastalığı tedavi edilmesi daha zor hale getiriyor. Bu süreci henüz oluşum halindeyken tespit etmek, özellikle daha agresif tümörler için tedaviyi iyileştirebilir. Bu araştırma, her hastanın tedavisini izlemek ve tedavileri kişiye göre şekillendirmek için halihazırda var olan tarama teknolojisinin kullanımında yeni yollar bulunmasına yardımcı oluyor”

**Kaynak:** *Oxygen enhanced MRI accurately identifies, quantifies, and maps hypoxia in preclinical cancer models. J. O'Connor, Y. Jamin, A. Jackson, G. J. M. Parker, A. R. Reynolds, J. C. Waterton, S. P. Robinson. Cancer Research, 2015; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2062*





# Virüsten türetilen partiküllerle lösemi tedavisi mümkün olabilir

**Ottawa Hastanesi Araştırma Enstitüsü'nden bir grup bilim insanı, insan kan kanseri hücrelerini öldürebilen ve çok az yan etkiyle hastalığı yok edebilen, virüsten türemiş eşsiz partiküller geliştirdi. Çoğalma özellikleri modifiye edilmiş olan virüslerle yapılan çalışmanın sonuçları Blood Cancer Journal dergisinde yayınlandı ve bilim çevrelerinde heyecan yarattı.**

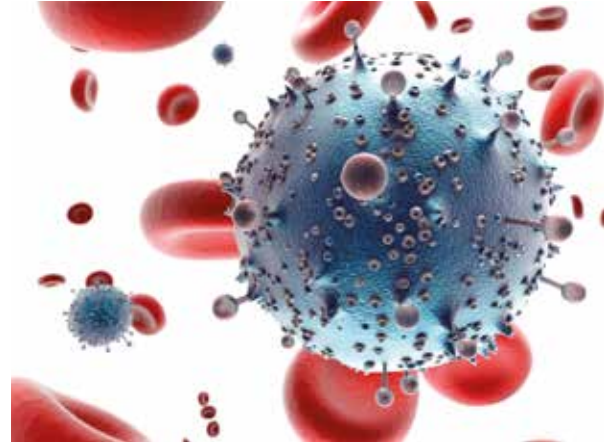
Yıllardır solid kanserlerin tedavisi için kopyalanabilen virüsleri araştıran Ottawa Hastanesi Araştırma Enstitüsü'nden Prof. Dr. David Conrad ve Prof. Dr. John Bell yürüttükleri çalışmada önemli bulgulara ulaştılar. İlk kez büyük bir başarıyla lösemiye tedavi edebildiklerini söyleyen Dr. Bell, geliştirdikleri yöntemde kopyalanan bir virüs yerine kopyalanmayan virüsten türemiş bir partikül kullandıklarını ve bunun ilk kez başarılılabildiğini belirtiyor.

Çalışmalarını Kemik İliği Nakil Programı kapsamında yürüten Prof. Dr. Conrad elde ettikleri sonuçlarla ilgili şu bilgileri verdi: "Araştırmamız kopyalanan virüslerin lösemninin tedavisi için en güvenilir veya en etkili

yaklaşım olmadığını gösterdi, dolayısıyla kopyalanmayan fakat hala kanseri öldürebilen virüsten türetilen partiküller yapıp yapamayacağımızı araştırmaya karar verdik. Bu yeni tedavinin yüksek dozlarda çok güvenli olması ve laboratuvarımızdaki lösemi modellerinde son derece iyi bir şekilde çalışmasından memnunuz. Bunu yakın gelecekte hastalarda test etmeyi umuyoruz."

Araştırmacılar, düzenli üreyen virüsleri artık üremeyen ve yayılmayan, fakat hala kanser hücrelerine etkili bir şekilde girebilen, onları öldürebilen ve kansere karşı güçlü bir immün yanıt stimüle edebilen eşsiz partiküllere dönüştürmek için spesifik bir yöntem ve UV ışık dozu kullandılar. Bu partiküller laboratuvarında, tüm diğer tedavilerin başarısız olduğu lokal hastalardan alınan örnekler de dahil olmak üzere, lösemnin multipl formlarını öldürebiliyordu ve daha da önemlisi normal kan hücreleri etkilenmiyordu.

Bu yeni tedavi ayrıca lösemnin fare modellerinde de başarılı oldu. Aslında, tüm tedavi edilmeyen fareler lösemiden 20 gün içinde ölürken, tedavi alan farelerin %80'inde sağkalım belirgin olarak



uzadı ve %60'ı sonunda iyileşti.

Lösemi tedavisinin hala çok zor olduğunu ve bu nedenle yeni tedavilere ihtiyaç olduğunu söyleyen Prof. Dr. Conrad, "Bu araştırmanın hala erken evresinde olmamıza rağmen, bu tedavi çok fazla umut vaat ediyor, çünkü günümüzde kullanılan pek çok kanser tedavisinin gücünden düşüren yan etkileri bu yöntemde bulunmuyor. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar gerçekten heyecan yaratacak kadar sağlam verilere dayanıyor" dedi.

**Kaynak:** *Non-replicating rhabdovirus-derived particles (NRRPs) eradicate acute leukemia by direct cytolysis and induction of antitumor immunity.* C Batenchuk, F Le Boeuf, L Stubbart, T Falls, H L Atkins, J C Bell, D P Conrad. *Blood Cancer Journal*. DOI: 10.1038/bcj.2013.23





# ALK inhibitörüne dirençli mutasyonlar krizotinibe duyarlılığı geri kazanabilir

**Sonuçları New England Journal of Medicine’da yayımlanan yeni bir çalışmada, akciğer kanserinin daha selektif, yeni nesil bir ALK inhibitörüne direnç oluşturan bir mutasyon ile birinci nesil hedefli tedavi ilacı olan krizotinibe yeniden duyarlılık kazandığı bir olgu rapor edildi.**

Tümörlerin büyümesini yöneten genetik mutasyonları hedefleyen ilaçların kullanılması çeşitli ciddi kanser formlarının tedavisinde devrimler yaratmıştır ancak neredeyse her olguda tümörler, sıklıkla yeni mutasyonların oluşması yoluyla ilaçların terapötik etkilerine dirençli hale gelmeye ve büyümeye devam etmektedir. Bu da direnç mutasyonlarının üstesinden gelebilen daha güçlü ilaçların geliştirilmesini teşvik etmiştir.

Araştırmacılar, birden fazla farklı hedefli tedavi ile tedavi görmüş bir akciğer kanseri hastasındaki ilaç direncinin gelişimini inceleyen çalışmalarını yayınladılar. Üçüncü hedefli tedaviye direnç geliştiğinde

yeni mutasyon aslında, kanserin hastanın tedavisinde kullanılan ilk hedefli tedavi ilacına yanıtını geri kazandırdı.

Raporun baş yazarı ve Harvard Tıp Fakültesi MGH Kanser Merkezi uzmanlarından Prof. Dr. Alice Shaw, “Krizotinib gibi ilk nesil inhibitörlerde relaps yaşayan hastalar için daha güçlü ve selektif yeni nesil inhibitörlerle tedavi çok etkili olabilmektedir. Ancak yeni nesil inhibitörlere dirençli hale gelen kanser genellikle, daha az güçlü ilk nesil inhibitörlere de dirençli olmaktadır. Daha yeni olan yeni nesil bir inhibitöre direnç ve daha eski ilk nesil inhibitöre yeniden duyarlılaşma kazandıran bir mutasyon keşfetmek bizi şaşırttı.”



NEJM makalesinde açıklandığı gibi, ALK genini içeren kromozomal yeniden düzenlenme ile yönetilen metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan 52 yaşındaki kadın hasta ilk önce krizotinib, daha sonra seritinib adlı ikinci bir ALK inhibitörü ve takiben en yeni yeni nesil ALK inhibitörü olan lorlatinib ile tedavi edilmiştir.

Klinik öncesi çalışmalarda ALK genindeki tüm bilinen direnç mutasyonlarına karşı etkili olduğu gösterilen lorlatinib, bu hastanın tümör yükünde 9 ay boyunca azalma sağlamıştır. Ancak daha sonra karaciğer metastazları büyümeye devam etmiş ve hastayı karaciğer





yetmezliği ve ölümün eşiğine getirmiştir. Dirençli karaciğer lezyonundaki mutasyonların moleküler analizine göre hasta tekrar krizotinibe döndürülmüştür. Birkaç hafta içinde hastada dramatik iyileşme görülmüş ve karaciğer fonksiyonu normal dönmüştür. Krizotinibe yanıtı yaklaşık 6 ay sürmüştür.

Hastalığın gidişatı boyunca hastaya, direncin neden geliştiğini anlamak için bir grup biyopsi yapılmıştır. Krizotinib ile relaps yaşadıktan sonra araştırmacılar, ilk direnç mutasyonunun hastayı aynı zamanda seritinibe de dirençli hale getirdiğini belirlemiştir.

Lorlatinib bu mutasyonu baskılayabilse de, en sonunda ikinci bir direnç mutasyonu ortaya çıkmıştır. Bu mutasyon, lorlatinibe ve diğer yeni nesil ALK inhibitörlerine yüksek düzeyde direnç oluştursa da, beklenmedik şekilde krizotinibe olan duyarlılığı geri kazandırmıştır ve hastanın kanserini, daha az güçlü ve daha az selektif bir ALK inhibitörü olan krizotinibe daha da yanıt verir hale getirmiştir.

Bu sonuçların hedefli tedavilerde relaps yaşayan hastalarda biyopsi tekrarı yapmanın ne kadar önemli olduğunu gösterdiğini belirten Prof. Dr. Shaw, şu

değerlendirmede bulunuyor: “Bu biyopsilerin moleküler profillerinin çıkarılması, yeni direnç mekanizmalarını ortaya çıkarabilir. Bazı olgularda bu bilgi bize, etkili olması en muhtemel yeni tedaviyi seçmemize yardımcı olabilir.”

ALK-pozitif akciğer kanseri için, hepsi aynı ALK onkogenini hedef alan birden fazla yapısal olarak ayrı inhibitör geliştirilmiştir. Bu ilaçlar sıklıkla birbiri ardına sıralı olarak kullanılabilir. Prof. Dr. Shaw, bu olgunun, kullanılacak ALK inhibitörlerinin tam sırasının, altta yatan direnç mekanizması ile belirlenmesinin en iyi seçenek olduğuna işaret ettiğini belirtmektedir. Bu, aynı zamanda direnç mutasyonlarının gelişmesini engellemek ve remisyon sürelerini uzatmak için farklı ALK inhibitörlerinin kombinasyon olasılığını da arttırmaktadır.

**Kaynak:** *Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F.* Alice T. Shaw, Luc Friboulet, Ignaty Leshchiner, Wei Liu, Rosa L. Frias, Ryohei Katayama, A. John Iafrate, Long Le, Michele McTigue, Gad Getz, Ted W. Johnson, Jeffrey A. Engelman. *New England Journal of Medicine*, 2015; 151223140024006 DOI: 10.1056/NEJMoa1508887

## Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F.

**Özet:** Metastatik anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-yeniden düzenlenmesi olmuş akciğer kanseri olan bir hastada, ALK kinaz alanındaki bir mutasyon nedeniyle krizotinibe direnç gelişmiştir. Bu mutasyonun, amino asit kalıntısı 1156'da (C1156Y) sistenin tirozin ile değişmesine neden olduğu tahmin edilmektedir. Hastanın tümörü ikinci nesil bir ALK inhibitörüne yanıt vermemiştir ancak üçüncü nesil bir inhibitör olan lorlatinibe (PF-06463922) yanıt vermiştir. Tümör relaps gösterdiğinde, dirençli tümörde yapılan dizilemede, C1156Y mutasyonuna ek olarak bir ALK L1198F mutasyonu olduğu ortaya çıkmıştır. L1198F değişikliği, ilaç bağlanması ile sterik etkileşim yoluyla lorlatinibe direnç oluşturmaktadır. Ancak L1198F paradoksik olarak, krizotinibe bağlanmayı arttırmakta, C1156Y'nin etkisini ortadan kaldırmakta ve dirençli kanserlerin krizotinibe yeniden direnç kazanmasını sağlamaktadır. Hasta yeniden krizotinib almıştır ve kanser-ilişkili belirtileri ve karaciğer yetmezliği çözülmüştür. (Pfizer ve diğerleri tarafından finanse edilmiştir; ClinicalTrials.gov sayı, NCT01970865.)





**ALK:** Anaplastik lenfoma kinaz.  
**mKHDAK:** Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri.  
**FISH:** Floresan in situ hibridizasyon.

[illegible]



# DeneySEL 'kent bahçesi' kanserlilerin rekürrens ve hastalık riskini azaltıyor

**Amerikan Kanser Derneği'nin desteği ve hibesi ile yürütülen **Growing HOPE** kayda değer sonuçlar verdi. Sonuçları yeni açıklanan bir araştırma, çok yönlü kent bahçesi Growing HOPE Projesine katılan kanseri atlatmış kişilerin sağlık durumlarının düzeldiğini, kilolarından önemli oranda kurtulduklarını ve sağlık göstergelerini düzelttiklerini gösteriyor. Yapılan tüm bu büyük değişiklikler, sekonder kanser, diyabet veya kalp hastalığı gibi hastalıkları geliştirme riskini de ayrıca azaltıyor. Bu benzer programlar ümit vaat edici ve diğer kronik rahatsızlıklar için kanıta dayalı kılavuz olarak kullanılabilir.**

Normal bir gözlemci için, Ohio Devlet Üniversitesi'nin tarımsal kampüsünde içinde çilek, lahana ve biber sıralarının arasında olan üç dönümlük tarım arazinin bir anlamı olmayabilir. Ancak bu özel bahçe, orada ekip biçen ve zaman geçiren kanserden kurtulmuş kişiler için çok önemli. Bu bahçede hastalar ile yapılan çalışmalar, taze ürünlere erişimin, eğitimin ve kişiye özel sağlık koşullarının, hastaların sağlığını iyileştirebileceğini; ayrıca kanser rekürrensi, kalp hastalığı ve diyabet gibi komorbiditelerin olma riskini azaltabileceğini gösteriyor.

Beslenme şekli ve kilonun, kanserin gelişimi, rekürrensi ve progresyonunu etkileyebileceğine dair kayda değer ölçüde kanıt olmasına rağmen, ABD'de kanseri atlatan 14 milyon kişinin aktif kanser tedavileri sona erdikten sonra beslenme düzeni ve yaşam tarzı davranışlarını optimize etmelerine yardımcı olacak çok az sayıda kaynak bulunmuyor.

Ohio Devlet Üniversitesi'nin Sağlık Bilimleri Kanser Merkezi'nde araştırmacı ve "Growing HOPE" proje başkanı olan Dr. Colleen

Spees, "Umut Bahçesi'ndeki toprakta sihirli bir şey yok. Oradaki şey, gerçek anlamda kanserden kurtulanların biyolojisini daha iyiye doğru değiştiren ruhu besleyen bir ortam ve yeni bir teknoloji ile kanıta dayalı bir programın birleşimidir" diyor.

Programa katılan eski kanser hastalarının tüm verilerinde düzelme olduğunu dile getiren Dr. Colleen Spees, şu bilgileri paylaşıyor: "Programımızda dört ay geçirdikten sonra, katılımcılarımız kilolarını, açlık glukozlarını, non HDL kolesterollerini azaltmış ve fiziksel aktivitelerini ve karotenoidlerini arttırmıştır. Ek olarak, anti-kanser beslenme düzenlerine genel uyumlarını iyileştirmişlerdir. Katılımcılarımız her hafta taze meyve, bitki ve sebzelerle haşır neşir olmakla kalmıyor, aynı zamanda bizim neden kanserle savaştığımız bu yiyecekleri önerdiğimizizi ve onları nasıl hazırlamaları gerektiğini öğreniyorlar. Katılımcılar aynı



zamanda hem saha içinde hem de dışında gıda uzmanlarına erişebiliyor ve onlardan ek destek ve rehberlik alabiliyor.”

ABD’de şu anda 14 milyondan fazla kanseri atlatan kişi bulunuyor ve bu sayının önümüzdeki 8 yılda %31 oranında artması bekleniyor. Kanserli atlatılanlar yine de kanser rekürrensi ve diğer kronik hastalıklar için yüksek risk altında bulunuyor. Beslenme düzeni ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı davranışlarının kronik hastalık riskinin azalması ve sağlık sonuçlarının iyileşmesiyle güçlü bir bağlantısı bulunuyor, ancak bilhassa bu korunmasız popülasyonda yapılan çok az araştırma bulunuyor.

### Umudu Beslemek

Yürüttükleri çalışmada bir yandan kanseri önlemek ve atlatmak için kanıta dayalı önerilere uymanın etkisini ölçtüklerini dile getiren Dr. Spees, “Diğer yandan beslenme düzeni ve fiziksel aktivitenin genel paternlerine birleştirilmiş bir yaklaşım getiren ve bunu test eden

ilk çalışma olduğuna inanıyoruz. Değiştirilebilir yaşam tarzı davranışlarının kanseri azaltmada anlamlı bir rol oynayabileceğini düşünüyoruz” diyor.

Dr. Spees’in ailesi kansere karşı koruyan tümör süpresör geni bozan bir otozomal baskın gen mutasyonuna yakalanır. Bu mutasyon en yakın aile bireyleri ve sülalesinde birkaç ölüme yol açtıktan sonra Dr. Spees, akrabalarının ve başkalarının riskleri azaltmasına yardımcı olabilecek beslenme ve davranış müdahalelerine ilişkin bilgiler arayarak böyle bir projenin içine giriyor. Ohio Devlet Üniversitesi’nin Klinik ve Translasyonel Bilim Merkezi’nden destek alan Dr. Spees, kanser, beslenme genomiği ve yaşam tarzı davranışlarına odaklanarak Garden of Hope projesine yöneliyor.

Bu proje ile araştırma yürütebilme ve kanserden kurtulan kişilerin hayatlarını etkileme fırsatı bulan Dr. Spees, “Dr. Clinton, The James

ve James Care for Life, Garden of Hope’u 2012’de kurdu ve kanseri atlatılanlar için taze ürün sunmaya başladı. Bu mükemmel bir “evre”, kanseri atlatılanların uzun süreli sağlıklarını iyileştirebilecek yeni yollarla tanışması için yaşayan bir laboratuvar. Ümit verici bulgular veren bir pilot çalışma yaptıktan sonra, kanseri atlatılan insanlar için programı ve deneyimleri daha da büyütüp büyüttemeyeceğini görmek için Amerikan Kanser Derneği’nden hibe alarak Growing HOPE projesine başladık” diyor.

Growing HOPE, kanseri atlatılan kişilerin haftada birkaç defa ekip biçmek için bahçeyi ziyaret etmelerine imkan veriyor. Ürün mevsimlere göre değişiyor ve katılımcılar, bahçeden topladıkları ürünlerle nasıl yemek hazırlayacaklarını gösteren şef ve diyetisyenler tarafından yönetilen yemek pişirme gösterilerine katılıyor. Üniversitein diyetisyen stajyerleri, mahsul toplayarak ve soruları yanıtlayarak katılımcıları destekliyor. > Devamı sayfa 13’te >





# Over kanseri tedavisi için yeni bir terapötik strateji

**Over kanseri, var olan az sayıdaki etkili tedavi nedeniyle tüm kanserler arasında en ölümcül türlerden birisi olarak bilinir. Nature Medicine dergisinde yayımlanan yeni bir araştırmanın bulguları over kanserinin ilk etkili hedeflenen tedavisinin ne olabileceğine dair yeni terapötik hedef öneriyor.**

Over kanseri, dört farklı histolojik alt tipe ayrılmaktadır. Alt tiplerden biri, Amerika'daki over kanseri hastalarının yaklaşık %5 ila 10'unu ve Asya'daki hastaların neredeyse %20'sini etkileyen overin berrak hücreli karsinomudur. Over kanserli çoğu hastada başlangıçta platin bazlı kemoterapiden oluşan standart tedaviye yanıt iyiyken, berrak hücreli alt tipli hastalar arasında yanıt oranı tipik olarak düşüktür ve bu hastalar için halihazırda etkili bir tedavi bulunmamaktadır.

Çalışmanın yazarlarından ve Wistar Enstitüsü Gen Ekspresyonu ve Düzenleme Programında sorumlusu olan Doç. Dr. Rugang Zhang, "Over kanseri tedavisinin önemli zorluklarından biri, kişiselleştirilmiş biçimde kişinin genetik yapısına dayanan,



hastalığın progresyonunu durduran uygun bir hedef bulmaktır. Bu çalışmayla, tam da bunu yaptığımızı düşünüyoruz. Özellikle bu alt tipteki hastalar için, bu yeni keşfedilen hedeflenmiş yaklaşım şimdiye kadar sahip oldukları ilk etkili hedeflenmiş tedaviye er ya da geç öncülük edebilir" diyor. Wistar'daki ekip özellikle bir

kromatin biçim değiştiricisi olan ARID1A'ya bakarak çalışmalarına başladı. ARID1A hücrelerinde DNA'yı bir arada tutan hücresel bir yapı olan kromatinin açılmasını ve hücrelerimizin emirler almasını mümkün kılar. Bu süreç, hücrelerdeki davranışları dikte eder ve kanserli hale gelmesini önler. Bununla beraber, son çalışmalar overin

## ARID1A mutasyonlu kanserlerde EZH2 metiltransferaz aktivitesinin hedeflenmesiyle sentetik letalite.

**Özet:** ARID1A gen kodlaması, bir kromatin biçim değiştiricisi, pek çok kanser tipi karşısında en yüksek mutasyon oranlarından birini göstermektedir. Dikkat çekici biçimde, ARID1A halihazırda hiçbir etkili tedavisi bulunmayan overin berrak hücreli karsinomlarının %50'sinden fazlasında mutasyona uğramıştır. Bugüne kadar, ARID1A mutasyon durumuna dayanan klinik olarak uygulanabilen hedeflenmiş kanser tedavisi tarif edilmemiştir. Burada EZH2 metiltransferazın inhibisyonunun ARID1A mutasyonlu over kanseri hücrelerinde sentetik letal tutumuyla hareket ettiğini ve ARID1A mutasyon durumunun EZH2 inhibitörüne yanıtla ilişkili olduğunu gösteriyoruz. ARID1A ve EZH2'nin direkt hedefi olarak, EZH2'nin inhibisyonu ile upregüle olan ve PI3K-AKT sinyalizasyonunu inhibe etme yoluyla gözlenen sentetik letaliteye sebep olan, PIK3IP1'i tanımladık. Önemli biçimde, EZH2 inhibisyonu ARID1A mutasyonlu over tümörlerinde in vivo regresyona neden oldu. Bildiğimiz kadarıyla, bunlar ARID1A mutasyonu ve EZH2 inhibisyonu arasında bir sentetik letalite gösteren ilk veri setidir. Verilerimiz EZH2'nin farmakolojik inhibisyonunun ARID1A mutasyonu kapsayan kanserler için yeni bir tedavi stratejisi sunduğunu işaret etmektedir.



berrak hücreli karsinomunun %50'den fazla vakasında ARID1A'nın mutasyona uğradığı gösterdi. Aslında, ARID1A tüm insan kanseri tipleri arasında en yüksek mutasyon oranlarına sahiptir. Bu güne kadar bu mutasyonu hedefleyen hiçbir tedavi yoktu.

Araştırmaların ilgilendiği şey, ARID1A ve DNA'nın kompaksiyonunu kolaylaştıran bir enzim olan EZH2 arasındaki ilişkiydi. Bu olduğunda, sonuç sıkıştırılmış bölgelerde genlerin ekspresyonunun kaybıdır, böylece vücudumuz için tümörle savaşan proteinlerin içine DNA'nın transkripsiyonu önlenir. Normal hücrelerde transkripsiyon dengesini sürdürmek için bulunurken, EZH2'nin aşırı miktarı overin berrak hücreli karsinomu da dahil olmak üzere farklı tipteki kanserlerin progresyonuyla ilişkilidir.

Araştırmacılar ARID1A mutasyonlu over kanserlerinin EZH2 inhibisyonuna duyarlı olduğunu gözlemlediklerinde doğrulandı. Hepsinden daha heyecan verici olan, EZH2 inhibisyonu ARID1A mutasyonlu over tümörlerinin regresyonuna neden olurken, normal veya mutasyonsuz ARID1A'lı over tümörlerinin büyümesi üzerine minimal etkiye sahipti.

Çalışmanın baş yazarı Prof. Dr. Benjamin Bitler, elde ettikleri bulgular ile ilgili şu saptamaları yapıyor: "EZH2 inhibitörleri



halihazırda klinik geliştirme altındadır, inanıyoruz ki bulgularımızın geniş kapsamlı etkileri olacaktır. Heyecan verici bir şekilde, bu çalışma berrak hücreli over kanseri için çok ihtiyaç duyulan terapötik

stratejiyi sağlamaktadır ve EZH2 inhibisyonu tedavisinden faydalanabilecek hastaların belirlenmesine yardım etmede yararlanılabilir."

**Kaynak:** *Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in ARID1A-mutated cancers. Benjamin G Bitler, Katherine M Aird, Azat Garipov, Hua Li, M. Amatangelo, David C Schultz, Qin Liu, Ie-Ming Shih, Rugang Zhang. Nature Medicine, 2015; DOI: 10.1038/nm.3799*



**>>> Sayfa 13'ten devam>>>** Programa katılan kanseri atlatmış kişiler, Skype, anlık ileti, sms veya e-mail yoluyla 24 saat boyunca e-Sağlık koçuna (diyetisyen) erişim sağlayabiliyor. Uzman misafir konuşmacılar düzenli olarak bahçeye geliyor ve katılımcılara mevcut araştırmalar, anti-kanser beslenme düzenlerinin önemi, güvenli yiyecek hazırlama, gıda koruma yöntemleri ve ortamımız ile hastalık arasındaki bağlantılar hakkında bilgi veriyor. Dr. Spees, Ohio Devlet Üniversitesi'nin son BRUTx sağlık inovasyon toplantısında ve ulusal Beslenme ve Diyetetik Akademisi Güz toplantısında Growing HOPE'dan gelen pozitif sonuçları paylaştı ve Onkoloji Beslenme Araştırma'sında Mükemmellik Ödülü aldı.

İnsanlara bilgi verip onları desteklediğinizde pozitif sonuçlar almanın sürpriz olmayacağını söyleyen Dr. Clinton, "Ancak ölçülmesi zor ve bir o kadar da önemli olan şey, mevsim değiştiğinde insanların bahçede yaşadığı deneyim. Paylaşma, dışarıda olma, güneşin batışını izleme, kuşların ötüşünü duyma ve toprağı koklamanın psikolojik deneyimi -- bu, insanlara teselli veren yaşam döngüsünün bir yansıması" diyor.

Kendisi meme kanserini atlatan bir Growing HOPE katılımcısı olan Anne isimli hastada da aynı fikirde. Anne, "Kanser olmak herkesi aynı yere getiriyor. Aynı savaşa. Garden of Hope, size bu savaş ortamında bir mola sunuyor. Orada kimleri göreceğim, hangi sebzeler olgunlaşmış ve o gece neyi nasıl pişireceğimi öğreneceğim diye heyecanlanıyorum. Burda kimse kötü zaman geçirmez" diyor.

Growing HOPE projesi aynı zamanda değerlendirme ve feedback için yeni araçlar, videolar ve uygulamalar geliştiriyor. Dr. Spees, katılımcıların ilerlemeyi takip edebileceği ve sağlık koçlarına, tariflere, yemek pişirme videolarına ve kanıta dayalı araştırmalara erişebileceği web tabanlı güvenli bir portal oluşturmak için çalışmalarını sürdürüyor.

Dr. Spees, sözlerini şöyle sürdürüyor: "Bu kapsamlı yaklaşımın başarılı olduğunu düşünüyoruz çünkü insanların müdahalenin hangi bileşenlerinin onlar için en iyisi olduğunu seçmelerine imkan veriyor ve bahçe, onların kendi "kentsel vahaları" oluyor. Bahçe, tüm parçaların bir arada işlediği bir yapılandırıcı görevi görüyor. Bu model kanserde işe yararsa, başka kronik hastalıklar ve popülasyonlar için de uygulanması olası görünüyor. Growing HOPE, doğayı besleyip sosyal ağı destekleyerek ekip bilimi ve kanıta dayalı tıbbi birleştiren diğer programlar için örnek olabilir"

**Kaynak:** *Ohio Devlet Üniversitesi Klinik ve Translasyonel Bilim Merkezi*

# Meme kanseri tedavisi sürecinde over ve fertilitiyi korumak mümkün

New England Journal of Medicine dergisinde yeni yayımlanan Erken Menopozun Önlenmesi Çalışmasının (POEMS) sonuçlarına göre, kemoterapi sırasında hormon bloker ilaç Goserelin verilen meme kanseri hastaları daha az over yetmezliği ve daha fazla başarılı gebelikler yaşıyor.

Meme kanseri için kemoterapi süresince, doğal olarak ortaya çıkan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) sentetik bir versiyonu olan, goserelin alan kadınlar tedaviden iki yıl sonra %8 oranında over yetmezliği yaşarken, kontrol grubunda bu oran %22 oldu. Ayrıca, goserelin alan kadınların %21'i tedaviden sonraki ilk 5 yıl içinde hamile kalırken, aynı zaman diliminde kontrol grubunda hamile kalanların oranı %11 oldu.

Çalışmanın baş araştırmacısı ve Cleveland Clinic meme kanseri onkoloğu Prof. Dr. Halle Moore, "POEMS, kemoterapi süresince over supresyonunu takiben fertilitede başarı şansının arttığına dair güçlü kanıt sağlayan ilk



çalışmadır. Over fonksiyonunu korumak, genç meme kanseri hastaları için hayati bir sağkalım meselesidir. Fertilité için başarı şansını artırmanın yanında, bu girişim erken menopozun bir dizi istenmeyen etkilerini de önlemeye yardım edecektir" dedi.

Over yetmezliği veya erken

menopoz gelişmesi, kemoterapinin yaygın ve uzun vadeli yan etkisidir. Erken over yetmezliği olan kanser hastaları, menopozun istenmeyen belirtileri, infertilite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun vadeli sağlık sorunları geliştirme risk altındadırlar.

Kanser tanısının kim için olursa olsun hayatı derinden etkileyen bir durum olduğunu söyleyen Prof. Dr. Moore, şu değerlendirmeyi yaptı: "Fakat meme kanseri tanısı alan genç kadınlar sıklıkla 60 ya da 70'lerinde olan tipik meme kanseri hastalarından farklı çeşitte zorluklarla karşılaşır. Tedavinin uzun vadeli etkileri, fertilité üzerine etkisi, küçük çocukların

## Meme kanserinde adjuvan kemoterapi süresince over koruması için Goserelin

**Bilimsel Zemin:** Over yetmezliği kemoterapinin yaygın toksik etkilerindendir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistlerinin over fonksiyonunu korumak için kullanılmasına dair çalışmalar karışık sonuçlar ve gebelik sonuçlarına dair eksik veriler sergilemiştir.

**Yöntem:** Opere edilebilir hormon reseptör negatif meme kanseri olan 257 premenopozal kadın, GnRH agonisti goserelin ile standart kemoterapi (goserelin grubu) veya goserelinsiz standart kemoterapi (tek başına kemoterapi grubu) gruplarına randomize edildi. Çalışmanın primer sonlanım noktası 2. yılda over yetmezliği oranıdır. Over yetmezliği, önceki 6 ayda regl yokluğu ve postmenopozal aralıkta folikül stimulan hormonun (FSH) düzeyleriyle belirlendi. Oranlar koşullu lojistik regresyon kullanımıyla kıyaslandı. Sekonder sonlanım noktaları gebelik sonuçları, hastalısız ve genel sağkalımı kapsıyordu.

**Bulgular:** Başlangıçta, 218 hasta uygundu ve değerlendirilebildi. Tam primer sonlanım noktası verisi olan 135 hasta arasında, over yetmezliği oranı goserelin grubunda %8 ve tek başına kemoterapi grubunda %22 oldu (risk oranı, 0.30; %95 güven aralığı [CI], 0.09 ila 0.97; iki taraflı P=0.04). Eksik primer sonlanım noktası nedeniyle, duyarlılık analizi gerçekleştirildi ve sonuçlar ana bulgularla tutarlıydı. Eksik veriler tedavi grubuna göre veya yaş ve planlanan kemoterapi rejimi gibi stratifikasyon faktörlerine göre değişmedi. Değerlendirilebilen 218 hasta arasında, goserelin grubunda tek başına kemoterapi grubundan daha fazla kadında gebelik oluştu (21% vs. 11%, P=0.03); goserelin grubundaki kadınlar ayrıca daha iyi hastalısız sağkalım (P=0.04) ve genel sağkalım (P=0.05) oranına sahipti.

**Sonuçlar:** Her ne kadar eksik veriler bulguların yorumlanmasını zayıflatı da, kemoterap ile beraber goserelin uygulaması erken menopoz riskini azaltarak ve fertilité için başarı şansını artırarak over yetmezliğine karşı koruyucu izlenimi uyandırmaktadır. (Ulusal Kanser Enstitüsü ve diğerleri tarafından desteklenmiştir; POEMS/S0230 ClinicalTrials.gov numarası, NCT00068601.)



# Denosumab, meme kanserinde sağkalımı arttırıyor

Hormon reseptörü pozitif meme kanserli postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörü ile birlikte adjuvan tedavi olarak monoklonal antikor (denosumab) uygulaması, relaps oranını %18 düşürmektedir. Bu, hastalıksız sağkalımla ilgili ABCSG 18 meme kanseri çalışmasının merkezi bulgusudur. Çalışmadan elde edilen veriler San Antonio Meme Kanseri Sempozyumu'nda sunuldu.

bakımı, kariyer ve ilişkiler üzerine etkisinin yanı sıra genetik risk faktörleri konusundaki endişeler de kanser tanısının ağırlığı üzerine eklenir. Böyle bir çalışma başlattık, çünkü bu hasta grubunun özel ihtiyaçlarının farkına vardık ve bu kadınlara ilk tanılarından itibaren zamanında uygun tedavi ve konsültasyon gerekiyordu."

POEMS çalışmasına erken evre hormon reseptör negatif meme kanseri tanısı alan 218 premenopozal kadın alındı; 135 katılımcı ise over yetmezliği analizine alındı. Hastalar, tedavi başlamadan bir hafta önce, tedavi süresince dört haftada bir goserelinli veya onsuz standart kemoterapiye randomize edildi.

Goserelin, overleri "dinlenme" fazında tutarak ve onların normal siklusunu engelleyerek, overleri kemoterapinin toksik etkilerine daha az hassas yaparak çalışıyor. Over fonksiyonunu korumanın yanı sıra, goserelin verilen hastalar kontrol grubuna kıyasla daha iyi hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları yaşadılar.

**Kaynak:** Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. Halle Moore, J. Unger, F. Boyle, E. Hitre, JM. Lombard, JF. Forbes, L. Minasian, F. Meyskens, R. Gelber, G. Hortobagyi, Kathy S. Albain. New England Journal of Medicine, 2015; 372 (10): 923 DOI: 10.1056/NEJMoa1413204

3.425 postmenopozal meme kanseri hastası ile yapılan plasebo kontrollü, adjuvan çalışma ABCSG 18'in bulguları, aromataz inhibitörlerine adjuvan tedavi olarak uygulanan monoklonal antikor denosumab ile tedavinin daha önemli bir yararını göstermektedir. Primer çalışma sonlanma noktası olarak denosumabın kemik sağlığı üzerindeki etkisinin bulguları, Lancet'te yayınlanmış ve ilaca bağlı gelişen osteoporozun herhangi bir ek toksisite olmadan adjuvan tedavinin yan etkisi olarak %50 azaltılabileceği gösterilmişti.

**%50 daha az kemik kırıkları, %18 daha az relaps**

Veriler ek bir çalışma sonlanma noktası için belirlenmiştir, denosumabın hastalıksız sağkalım (DFS) üzerindeki etkisi. Dört yıllık periyotta 203'ü plasebo grubunda ve 167'si denosumab kolunda olan toplam 370 DFS olayı kaydedilmiştir. Meme kanserinin rekürrens oranındaki

bu düşüş, istatistiksel anlamlılık eşiğine ucu ucuna erişmektedir (HR=0.816, p=0.051).

Çalışmadan elde edilen verileri değerlendiren Viyana Tıp

Üniversitesi Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Michael Gnant, şunları söyledi: "Bu bulgu oldukça memnun edicidir çünkü adjuvan denosumabın yalnızca kemik kırığı sayısını yarıya indirmedeğini, aynı zamanda meme kanseri rekürrens oranını da azalttığını göstermektedir.

Biz yıllarca mikro-ortamı değiştirerek iyileşme hızını pozitif yönde etkilemenin hayalini kurduk ve ABCSG 18 ile bir kez daha başarıya ulaştık."

**Rekürrenslerde net azalma**

Alt grup analizleri, bazı hastaların standart aromataz inhibitörü tedavisine ek olarak yan etkisiz denosumab uygulamasından özel yararlar elde ettiğini göstermektedir.

**Kaynak:** Viyana Tıp Üniversitesi.



## 6. Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi yoğun katılım ve bilimsel gündemle Antalya'da yapıldı

Bu yıl 23-27 Mart 2016 tarihleri arasında altıncı kez düzenlenen

Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi yerli ve yabancı 1025 uzmanın katılımı ile Antalya Titanic Deluxe Otel'de yapıldı. Çok sayıda bilimsel gelişmenin ele alındığı kongrede dikkat çeken konularla ilgili bir değerlendirme yapan Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Başkanı Prof. Dr. Ahmet ÖZET, ONCOLife okurları için görüşlerini paylaştı.

Kongrede bu yıl 3 gün boyunca, 3 paralel salonda devam eden bilimsel program beraberinde ayrı bir salonda 3 gün boyunca onkoloji hemşireliği oturumları devam etti. Ayrıca kongrenin giriş ve çıkış günü toplam 4 kurs düzenlendi. Yurtiçinden 270 oturum başkanı ve konuşmacı kongrede görev alırken yurtdışından gelen bazı davetli konuşmacılar arasında şu isimler vardı:

- *Amit Bahl / University of Bristol, İngiltere*
- *Paris Kosmidis / Hygeia Hospital, Yunanistan*
- *Yosef Yarden / The Harold*

### Prof. Dr. Ahmet ÖZET

*Türk Tıbbi Onkoloji  
Derneği Başkanı  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı  
Öğretim Üyesi  
Türkiye Kanser Enstitüsü Başkanı*



- *and Zeda Goldenberg, İsrail*
- *Banu Arun / MD Anderson Cancer Center, ABD*
- *Dirk Arnold / CUF Hospitals CC, Portekiz*

Kongrede sözel ve poster olarak sunulmak üzere toplam 424 bildiri yer alırken en iyi çalışma, sözel ve poster ödülleri galada verildi. Ayrıca bu yıl ilk defa yapılan "Onkoloji ve Umut" temalı sanat yarışmasında ödül alan hasta ve hasta yakınlarına plaketleri verildi.

Kongrede kanser tedavisinde güncel durum, son dönemde ortaya çıkan gelişmeler ve kanser ve kanser tedavilerinin geleceği 5 gün süreli bilimsel toplantılarda tartışıldı. Kongrede Tıbbi Onkologlar yanında diğer uzmanlık alanlarından hekimler de yer aldılar. Kongre sırasında yaklaşık 200 hemşirenin katıldığı Onkoloji hemşireliği oturumları da yapıldı.



# Kanser tedavisinde yaşanan güncel gelişmeler



Kanser tedavisinde kullanılan konvansiyonel kemoterapi uygulamaları ile aynı tip kanserlerin tümüne benzer tip tedaviler uygulanmaktadır. Günümüzde kanser tipleri alt guruplara ayrılmıştır. Örneğin; kolorektal, meme, akciğer, malign melanom, lenfoma, lösemi, multiple myeloma tedavilerinde moleküler ve genetik alt tiplere göre farklı tedavi seçenekleri uygulanması ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Gelecekte kanser tedavisinde “precise medicine” olarak adlandırılan kişi ve hastalık özelliklerine göre tedavi yöntemleri uygulanacaktır. Bu uygulamalar ile kanserlerin moleküler ve genetik özelliklerine göre alt gurupları tanımlanıp etkin ve daha doğru tedavilerin yapılmasına imkan sağlayacaktır. Günümüzde kanser tedavisinde tek gen bozukluğuna yönelik tedaviler yapılırken, gelecekte aynı anda birçok gen değerlendirilerek daha etkin tedaviler yapılacaktır. Daha ileriki dönemde genomik değerlendirme ile tedavilerin yönlendirilmesi beklenmektedir.

Kanser tedavisinde bozukluğu saptanan hücre içi sinyal iletim yollarına yönelik trozin kinaz inhibitörleri ve kansere yönelik farklı immünoterapi yöntemleri ve hücresel tedavi yöntemleri kanser

tedavisinde daha etkin olarak yer alacaktır. Bunların yanında gelecekte “liquid biopsy” olarak adlandırılan yöntemlerle tümöre ait cDNA, cRNA, tümöre ait proteinler ve mRNA lar hastadan alınacak kan örnekleri ile değerlendirilip kanser tanısı ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli katkılar sağlayacaktır. Bu yöntem noninvaziv hastayı rahatsızlık vermeyen, sensitivitesi yüksek bir uygulamadır.

Kanser immünoterapisinde immün kontrol noktalarına yönelik monoklonal uygulamaların kanser tedavisinde etkinliğinin gösterilmesi ile kanser tedavisinde yeni bir dönem başlamış ve hızla yeni hedefler ve bu hedeflere yönelik monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Kolorektal kanserler immünoterapiye dirençli bir kanser tipi iken Mismatch-repair durumunda immünoterapi

uygulamalarına iyi cevap veriyor.

Gelecekte kanser tedavisinde moleküler ve genetik değerlendirme sonucuna göre tedaviler planlanırken, aynı zamanda immün temelli tedavi yaklaşımları kanser tedavisinde önemli bir tedavi yaklaşımı olmuştur. Kanser tedavisinde bunların kombinasyonu ile daha etkin kanser tedavileri mümkün hale gelecektir.

Ancak ortaya çıkan bu önemli gelişmeler ve bunların rutin pratikte uygulanması maalesef ülke ekonomileri için çok büyük kaldırılamaz bir yük getirmektedir. Buna yönelik tedbirlerin paydaşların bir araya gelerek planlanması ve alınması gerekir. Bunun yanında ülkemiz dede kanser araştırmaları ve tedavi alternatiflerinin geliştirilmesi için zaman kaybetmeksizin gerekli girişimlerin yapılması gerekir.



# Kök hücre çalışmaları lösemi tedavisinde umut vaat ediyor

**Lösemi tedavisindeki seçeneklerin her geçen gün artmaya devam ettiğini söyleyen Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Derneği Başkanı Prof. Dr. Osman İlhan, tedavide artık sadece ilaç tedavisi ile sağkalım süresinin uzatılmasının ötesinde kesin tedavinin hedeflenmesi gerektiğini belirterek, Avrupa'da hücresel tedavi, aşı ve hedefe yönelik ilaçların kullanımının giderek yaygınlaştığını belirtti.**

Kök Hücre Vakfı ve Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Derneği ile Mersin Üniversitesi Kök Hücre Çalışma Grubu (MERKÖK) işbirliğinde düzenlenen "6. Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp Kongresi'nde kök hücre tedavisindeki son gelişmeler ve yürütülen çalışmalar ele alındı. Kongre Başkanı Prof. Dr. Osman İlhan, hücresel tedavi ve bu tedavinin gelecekteki yeri hakkında ONCOLife Ankara Temsilcisi Hatice PALA KAYA'nın sorularını yanıtladı.

● Hematolojik kanserlerin tedavilerinde son yıllarda gerçekleşen önemli yenilikler nelerdir? Türkiye'de süren alt yapı çalışmaları ile klinik çalışmalar hakkında neler söylemek istersiniz?

**Prof. Dr. Osman İlhan:**

Türkiye'de tıp hızlı ilerliyor. Özellikle hastanın doktora ulaşması noktasında Avrupa'da bir numarayız. Yapılan çalışmalarda Türkiye'de bir vatandaşın bir yılda doktora gitme oranı 8.4 olarak çıkmış. Bunun avantajı; hastalıklara erken tanı koyuyoruz. Artık Türkiye'de genç nüfus yok, olgun nüfus var, hızlı şekilde yaşıyoruz. 2030'lu yıllarda



Türkiye, dünyada en hızlı yaşlanan ikinci ülke olacak. Türkiye'de sağlık sistemi çalışıyor ama yaşıyoruz. Bu ise, daha çok hasta demek, daha çok sosyal güvenlik gerekli demek. Ama sürdürülebilir mi, tartışılan bir konu. O zaman hekimlerin yapması gereken, sadece ilaç vererek yaşamı uzatmak değil, hastalığı kökünden düzeltmek. Acaba bunu yapabilir miyiz? Tabii bizler hematoloji ağırlıklıyız ama aramızda farklı branşlar var. Çünkü hücresel tedavi birden fazla bilimi kapsıyor. Temel tıp olmazsa olmaz ve klinikçi uygulama olmazsa olmaz.

Hücresel Tedavi Derneği'nin 6. kongresini Mersin'de yapıyoruz. Her yıl bir üniversitede öğrenci topluluğu ile işbirliği yaparak,

konunun enine boyuna tartışılması ve kökünden çözülmesi için hücresel tedaviye doğru gidiyoruz. Obama hükümeti üç yıl önce bir toplantı yaptı. Amerika'da çok güçlü olan özel sağlık sistemi, 2019'da sıkıntıya giriyor.

Önerilerin arasında birinci sırada hücresel tedavi, ikinci sırada aşılar, üçüncü sırada ise hedeflenmiş ilaçlar geliyor. Hücresel Tedavi Derneği'nin amacı; hücrelerle acaba geliştirerek tedavi edebilir miyiz? Bu kongreyi ikiye ayırıyoruz: Bir; doktorların, öğretim üyelerinin tartıştığı iki; öğrencilerin tartıştığı kongre. İç içeyiz yani ayrı değiliz. Amacımız süreklilik. Bu kongreleri sürekli yapmaya çalışıyoruz ve Mersin



Üniversitesi'nde MERKÖK öğrenci grubunun davetlisi olarak TÜRKÖK toplantısı yapıyoruz. Bu toplantılarda amacımız, hücresel tedavinin gelecekteki yeri, ne yapmalıyız, ne yapabiliriz? Demek ki yaşılanıyoruz, bu yaşlılığa bir çözüm bulmamız lazım.

### ● TÜRKÖK Projesi hakkında bilgi verir misiniz?

**Prof. Dr. Osman İlhan:** Aslında önümüzde bir başarı hikayesi var. Bakanlığımızın bünyesinde TÜRKÖK kuruldu, 110 bin verici var. Nihayet bu hafta 40 gönüllü Türk vatandaşı verici olmuş. Bilim açısından hayat kurtarıyoruz, vericide bir sorun yok ama asıl sorun maddi açıdan. Sadece bir hasta taramak için 30 bin Euro ödüyorduk. Demek ki şu anda 40 gönüllü verici 1 milyon 200 bin Euro'yu devlete kazandırmış vaziyette. İlk defa dünyada devlet eliyle gönüllü bağışçılık yürütülüyor.

Bütün dünyada özel sektör yapıyor ama ilk defa devletin desteklediği gönüllülük programı yürümüşdür, Kızılay büyük bir işi başarmıştır. Muhtemel bir milyon gönüllü kan vericisi, beş yüz bin de gönüllü kök hücre vericisi ile büyük bir aşamaya doğru gidiyoruz. Yine 200 olan nakil sayısı 3750'ye ulaşmıştır ve bunun yüzde 10'u da yabancı kökenlidir. Sadece ulusal değil, uluslararası başarıya doğru yol alıyoruz. Kök hücre tedavisi, ülkede sağlık turizminin gelişmesine de katkı sağlayacak alanların başında geliyor.

● İmmünoterapinin hematolojik kanserlerdeki yeri ve klasik tedaviye göre avantajları nelerdir? AML'nin tedavisi için yürüttüğünüz projeden bahseder misiniz?



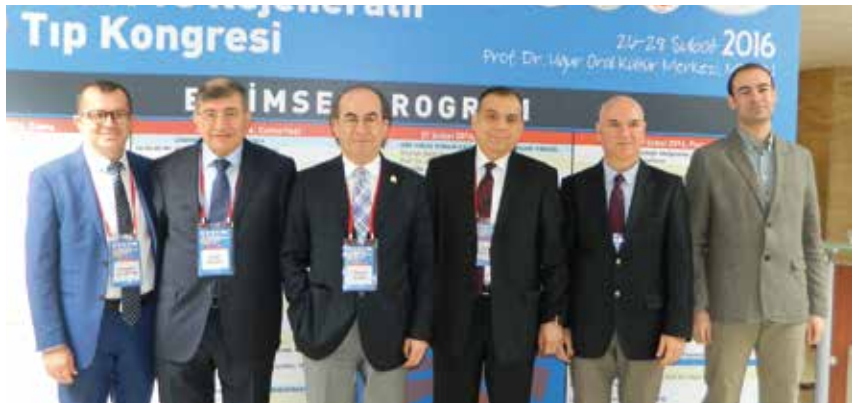
**Prof. Dr. Osman İlhan:** Otuz beş yıldır aynı tedaviyi yaptığımız kan kanserinde acaba hücre tedavisi yapabilir miyiz? Bu konuda yurtdışında çalışmalar var ama orijinal olarak kendimiz bunu kotarmaya çalışıyoruz. Onun için de Sanayi Bakanlığı'ndan projeyi aldık ki devlet destekli bu projeyi büyötmeye çalışıyoruz.

**Kemoterapiden fayda görmemiş bir hasta grubu var ve bu hasta grubunda da kemoterapi, nakil, nakilden sonra hastalık tekrarında yapılabilecek çok fazla bir şey kalmıyor. Bu hastalar sadece takip ediliyor. İşte böyle bir hasta grubunda yeni bir tedavi arayışı içerisindeyiz; immünoterapik tedavi. Burada tamamen bağışıklık sistemini hedefliyoruz.**

Kişinin kendi bağışıklık hücrelerinin yapamadığını laboratuarda birtakım işlemlerle oluşturmaya çalışıyoruz. Ama bu immünoterapinin sadece hücresel kısmı, immünoterapi çok daha geniş bir konu. Türkiye'de çok başarılı bir AML tedavi yöntemi var; %60-80 başarıımız var. Kardeşten, dünya bankası, TÜRKÖK'ten nakil de yapıyoruz ama yapılamayanlar, yapıp da nüksedenler yani olmazsa olmaz gruba şimdi yöneldik.

Amacımız; alternatif tedavi değil, tedavi tıkandığı yerde devreye girmek ama yaptığımız sistem; bütün kanserlerin önünü açabilir. Çünkü şu anda yaptığımız; klinik çalışma değil, temel tıpcı, genetikçi ve gen mühendisleri ile birlikte proje hazırlıyoruz. Yani vücudun savunma sisteminin kanserli ana hücreyi tanımamasına ve yok etmesine yönelik bir proje.

Bunu sadece AML değil, ileride bütün hastalıklara uygulayabileceğiz. Fakat seçtiğimiz grup, riski çok olan, artık tedavi seçenekleri bitmiş, devletin olanakları bitmiş, nakiller de yapılmış ve başarısız olmuş grup. Çünkü lösemi kök hücresinin ilaca ve kemoterapiye dirençli olduğunu düşünüyoruz. Belki belli bir sayıda yok ediyorsunuz ama niş adını verdiğimiz yuvada, bunlar

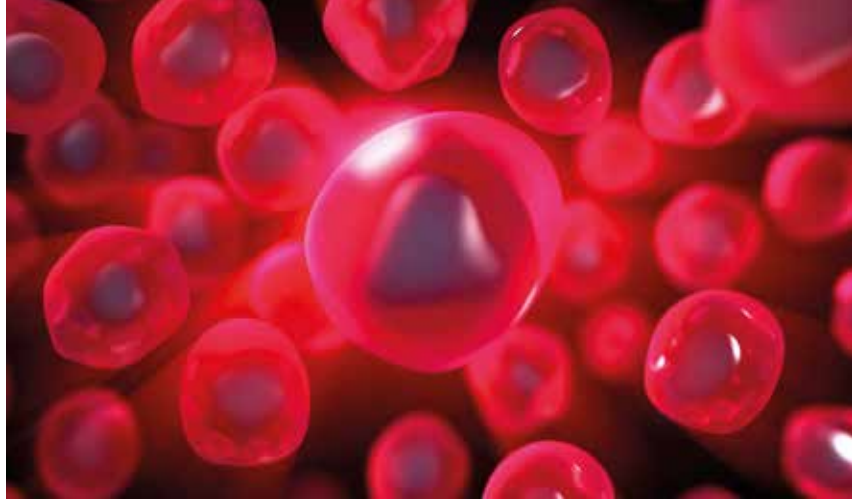


bazen duruyor ve nüks dediğimiz tekrarlama burada başlıyor. İşte onlara yönelik bir antijen, cd123 kodlu bir hücrenin peşindeyiz.

Acaba onu basılsak çözer miyiz? Bunun en büyük özelliği, kişinin kendisinden aldığımız hücrelerden yaptığımızdan dolayı bir sorun görünmüyor ama sorun o kan kanserinin ana hücrelerini tespit etmek ve ona yönelik tedavi uygulamak. Bu aslında bizim hayalimiz; hedeflenmiş tedavi.

Sadece AML için değil, bütün kanserler için de geçerli. Bugün akciğer kanserinde ve pankreas kanserinde tedaviler sınırlı. Bizim teorimize göre, acaba o kanserlerin de kök hücrelerini bulup, onlara yönelik bir tedavi geliştirebilir miyiz? Bu projeden sonra hayvan modelleri yapacağız. Hayvan modellerinde gösterdikten sonra insanlara geçeceğiz.

● Bahsettiğiniz bu çalışmalar kanser kök hücrelerinin kodunu belirlediğiniz kanserlere karşı diyebilir miyiz? Çünkü o silahlandırılmış hücrenin



**kiminle savaşacağını bilmesi bu koda bağlı...**

**Prof. Dr. Osman İlhan:**

**Kemoterapinin en büyük sorunu rastgele olması. Belki kanser hücrelerini yok ediyorsunuz ama kanseri üreten kök hücre, kemoterapiye dirençli. Ne kadar teknolojiyi getirirseniz getirin, yuvasında duran o kök hücreyi yok etmedikçe, hastalık orada kalıyor.**

Amacımız onu bulup, ona tedavi uygulamak yani hedeflenmiş tedavi ve kişiselleşmiş tedavi. Belki de her kişinin kendi kök hücrelerinde bunu yapacağız ama teknolojiyi oturtabilirseniz bunu istediğiniz yerde deneyebilirsiniz.

Bu proje, ilk defa bize özgü bir proje. Kan kanserinin cd123 dediğimiz kodlu hücrelerini kendi bağışıklık hücreleri ile tanımasını sağlayacağız. Neden bir hastada lösemi oluyor da diğerinde olmuyor? Çünkü hastanın bağışıklık ile ilgili, tanıma ile ilgili bir sorunu var, onu çözmeye çalışıyoruz.

Eğer onu da başarabilirsek, bizler için küçük ama teknoloji için belki büyük bir adım olabilir. Tüm dünya buna doğru gidiyor, biz de kendi mutfağımızda yapıyoruz. Yani başkasından alalım, deneyelim diye bir düşüncemiz yok.

● Hematolojik kanserlerde aşı ile ilgili gelişmeler var mı? Türkiye’de durum nedir?

**Prof. Dr. Osman İlhan:** Benim teorim, aşırı biz çime karşı yapıyoruz. Çimi biçebilirsiniz fakat kökü duruyor. Bu nedenle başarı için kök hücreye gitmemiz gerekiyor. Şimdiye kadar aşı yapılmıyordu, bir sorun yok. Peki ama neden başarısız? Çünkü aşı ortada dolaşan kanser hücrelerine karşı yapılıyor. Oysa ki kansere yol açan ana kök hücrelerine aşı yapmamız lazım.

Örneğin; grip aşısı. Bir yıl önceki virüslere karşı bağışıklığı uyarıyorsunuz. Oysa ki o virüs bir yıl içerisinde mutasyonla değişiyor, kişiden kişiye değişebiliyor. Ama bu kişiye yönelik, yani kişinin lösemi kök hücreleri ve onun hücreleri. Tabii çok zor bir süreç ama bir yere ulaşmamız gerekiyor.



# Over kanserinde tedaviye yanıtı öngören yeni bir immün belirteç keşfedildi

**Over kanseri hastalarında kemoterapi başarısını daha iyi öngörmeye yardım edebilecek yeni bir biyobelirteç saptandı. Bu keşif, over kanserine karşı savaşta daha iyi tedavi seçeneklerine öncülük edebilir. Queen's Üniversitesi kanser araştırmacısı Prof. Dr. Madhuri Koti, over kanseri hastalarında kemoterapinin başarısını daha iyi öngörmeye öncülük eden bir biyobelirteç keşfettiklerini ve bunun over kanseriyle savaşta önemli avantajlar sağlayacağını belirtti.**

Biyobelirteçlerin, biyolojik bir durum ya da kondisyonun göstergeleri olduğunu hatırlatan Prof. Dr. Koti "Kanserle mücadelede bağışıklık sisteminden yararlanmada yakın zamanda elde edilen başarı, kanserle savaşta kanser hastasının immün yanıtının önemli rolü için kanıt oluşturmaktadır. Bu başarıların pek çoğu, farklı tedaviler yoluyla anti-kanser bağışıklığı güçlendirmeye dayanmaktadır. Bu tip tedaviler, hastanın spesifik bir tedaviye olası yanıtını öngören belirteçlerle eşleştğinde en etkili olduğunu kanıtlayacaklardır" diyor.

Prof. Dr. Koti, çalışmayı 200'ün



üstünde over kanseri hastasında retrospektif kohortta yürüttü. Çalışma, bu belirteçleri tanımlamak için yeni ve eski tespit teknolojilerinin kombinasyonundan faydalandı. Bu belirteçlerin ilk keşfi, Ontario Tümör Bankası ve Ottawa Sağlık

Araştırma Enstitüsü ve Patoloji servislerinin tümör bankalarından temin edilen donmuş tümör dokularında yapıldı.

Bu keşfin majör etkisi, bu yeni belirteçler spesifik tipteki over kanseri hastasında tedavi başlangıcında kullanıldığında, jinekolojik onkoloğa bu hastalarda ilave tedavi ihtiyacı konusunda karar vermede yardım edecek ve sağkalım potansiyeli artıracak.

**Kaynak:** *A distinct pre-existing inflammatory tumour microenvironment is associated with chemotherapy resistance in high-grade serous epithelial ovarian cancer.* M Koti, A Edwards, K Rahimi, J Squire. *British Journal of Cancer*, 2015; DOI: 10.1038/bjc.2015.81

## Belirgin önceden var olan inflammatuar tümör mikroçevresi, yüksek gradeli ciddi epitelyal ovaryum kanserinde kemoterapi direnci ile ilişkilidir

**Özet / Bilimsel Zemin:** Kemoterapi direnci, yüksek-gradeli ciddi ovaryum kanserinde (HGSC) kötü genel sağkalım oranlarının majör bir belirleyici faktörüdür. Daha önce, NF-κB yolağını etkileyen gen ekspresyonu değişikliklerinin HGSC'de kemoterapi direncinin simgesi olduğunu, immün yanıtın düzenlenmesinin bu fenotiple ilişkili olabileceğini ileri sürerek göstermiştik.

**Yöntem:** İntrinsik ilaç direncinin önceden var olduğunu ve hem tümör hem de konak faktörleri tarafından yönlendirildiği kabul edilerek, bu çalışma tümör inflammatuar mikroçevre ve kanser hücreleri arasındaki karmaşayı incelemek ve HGSC hastalarında diferansiyel kemoterapi yanıtına arabuluculukta rollerini incelemek için gerçekleştirildi. İnflamasyonla ilişkili 184 genden oluşan panelin ekspresyon profilinin çıkarılması, NanoString nCounter platform kullanılarak, 15 kemoterapi dirençli ve 19 kemoterapi duyarlı HGSC tümöründe gerçekleştirildi

**Bulgular:** Toplam 11 anlamlı olarak diferansiyel eksprese gen, iki grubu ayırmak için bulundu. STAT1, en fazla anlamlı olarak diferansiyel eksprese gendi ( $P=0.003$ ), STAT1 proteininin ekspresyonunu 183 (42 dirençli ve 131 duyarlı) HGSC vakasından oluşan bağımsız bir kohort kullanarak primer tümör dokusu mikrodizisi üzerinde immünohistokimya ile doğruladık. Rölatif ekspresyon düzeyleri, Kaplan-Meier sağkalım analizi ve Cox orantısal risk regresyon modellerine tabi tutuldu.

**Sonuçlar:** Bu çalışma, yüksek STAT1 ekspresyonunun artan progresyonsuz sağkalımla anlamlı olarak ilişkili olduğunu doğrulamaktadır. Bu protein, tümör-konak mikroçevresinin diğer mediyatörleriyle beraber HGSC'de yeni bir yanıt öngörücü biyobelirteç olarak uygulanabilir. Ayrıca, yetersiz bir genel immün mikroçevrede, tümörün immün mikroçevresinin önceden var olan durumunun HGSC'de kemoterapiye yanıtı belirleyebildiğini gösterdi.



## 1. Hematolojik İmmünoloji Kongresi

# İmmünoterapi hematolojik kanserlerin tedavisinde başarıyı arttıracak

Bu yıl ilk kez düzenlenen 1. Hematolojik İmmünoloji Kongresi 24-27 Mart 2016'da Kıbrıs'ta gerçekleşti. 2015 yılında kurulan Hematolojik İmmünoloji Derneği (HİD)'nin organizasyonu ile hayata geçirilen kongre; 'İmmünoterapi'nin dünyadaki ve Türkiye'deki durumu ve gelecekteki konumu ile ilgili konulara odaklanan bir aktivite olarak planlanıyor. Hematolojik İmmünoloji Derneği Genel Sekreteri Doç. Dr. Serdar ŞIVGIN, kongrede öne çıkan önemli konular ile ilgili ONCOLife Ankara Temsilcisi Hatice PALA KAYA'nın sorularını yanıtladı.

### ● Hematolojik İmmünoloji Kongresi ilk defa yapılıyor. Kongrenin amacı ve ana teması hakkında bilgi verir misiniz?

Doç. Dr. ŞIVGIN: Evet, kongremiz bu yıl ilk kez düzenleniyor. Zaten Hematolojik İmmünoloji Derneği (HİD) de, 2015 yılında kuruldu. Bu sene de bilimsel faaliyetlerimizi

ulusal platformda başlatmış oluyoruz. Kongremiz, son yıllarda tıp dünyasının ilgisini çeken 'İmmünoterapi'nin dünyadaki ve Türkiye'deki durumu ve gelecekteki konumu ile ilgili konulara odaklanan bir aktivite olarak planlandı.

### ● Kongrede kaç konuşmacı sunum yaptı? Katılımcı sayısı nedir? Hazırlıklarla ilgili neler söyleyebilirsiniz?

Doç. Dr. ŞIVGIN: Kongremizde 80 civarında konuşmacı ve oturum başkanlığı yapacak olan öğretim üyesi görev alırken 200 civarında katılımcı yer aldı. Öğretim üyeleri bazında yapılan bilimsel oturumların yanı sıra öğrenci arkadaşlarımız için de ayrı oturumlar planladık. Bunda amacımız, öğrencilerimize gelecek planları açısından vizyonlarını genişletmek, bilimsel ortamları tanıyarak tecrübelerini artırmak, başarılı hocalarla tanışma ve iletişime geçme şansı sunmaktır. Ayrıca; 2015 yılı içinde başarılı olmuş ve bilimsel çalışmaları

kabul edilerek yayınlanmış hekimlerimizden seçilmiş olanlarına da, bu başarıları nedeniyle ödül vermeyi planladık. Bu hekimlerin motive olması ve bu başarılarının fark edildiğini görmesi ilerisi için ayrı bir teşvik edici faktör oluyor.

### ● Kongrenin bilimsel programı hakkında bilgi verir misiniz? Hangi konular ön plana çıktı?

Doç. Dr. ŞIVGIN: Kongremizdeki bilimsel program 'immünoterapi' odaklı olarak gerçekleşti. Burada temel amacımız; dünyada ve özellikle ABD'de son 5-6 yıldır çok önemli gelişmelerin olduğu ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirildiği kanser (kan ve organ kanserleri) konusundaki güncel gelişmeleri irdelemektir. Klasik kemoterapinin yerini yakında daha etkili bir tedavi olan 'immünoterapi'ye bırakacağını söylemek kahinlik olmasa gerek. İmmünoterapinin gerek temel mekanizmaları, gerek klinik çalışma sonuçları gerekse tedavideki seçeneklerinin neler olduğu ile ilgili alışlagelmiş kongre konularının dışında bilgiler de ele alındı.



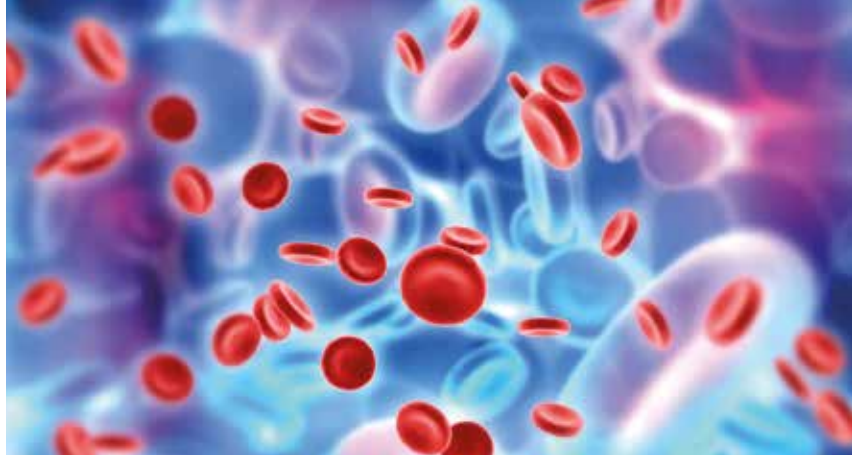
● **İmmünoterapinin hematolojideki yeri ve önemi nedir? Kongrede bu alanda yeni açıklanan çalışmalar var mıydı?**

**Doç. Dr. ŞIVGIN:** Yıllardır hematolojik kanserlerde tedavi için verilen klasik kemoterapiler insan yaşamında çok önemli ilerlemeler sağlamıştır. Ne yazık ki; bazı hastalıklarda gerek tedavinin zorluklarından gerekse ilacın etkinliğinin kısıtlı olması nedeniyle sonuçlar ümit kırıcı olmuştur. İşte bu noktada immünoterapi için son yıllarda yürütülen klinik çalışmalar gösterdi ki; çok sayıda hematolojik kanserlerde (lenfoma ve lösemiler başta olmak üzere) hastaların tedavisi konusunda çok önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Son birkaç yıl içinde Türkiye’de de bu ilaçlar yavaş yavaş, özel izinler ve onaylar alınarak kullanıma girmiştir. Önümüzdeki birkaç yıl içinde giderek yaygınlaşması beklenmekte ve kullanımda kolaylıklar olacaktır. Kongremizde; özellikle ABD’de sonuçları bilim camiasında paylaşılmış tedavi rejimleri tartışılacak ve sunumları yapılarak toplumu ve sağlık camiasını bu gelişmelerden haberdar etme konusunda elden gelen tüm bilimsel ve sosyal aktiviteler yapılacaktır.

● **Hematolojik İmmünoloji Derneği’nden ve yaptığınız çalışmalardan bahseder misiniz?**

**Doç. Dr. ŞIVGIN:** Türkiye’de çok değerli ve köklü hematoloji dernekleri var. Hem sosyal hem de akademik anlamda önemli katkılar yapmaktalar. Biz dernek olarak tüm derneklerimizin yanındayız, herhangi birine rakip değiliz. Bizler; Türkiye’deki mevcut akademik ortamda (Hematoloji) ulusal ve evrensel ölçekte -ki özellikle uluslararası platformda



– yapılabilecek çok daha fazla ve daha değerli aktiviteler olması gerektiği kanaatindeyiz. Buna göre; Türk hematoloji camiasının dünya bilim arenasında söz sahibi olabilmesi, tedavilere yön veren, belirleyen, özgül ağırlığı yüksek ve yapacaklarını kendisinin belirleyeceği bir bilimsel topluluk seviyesine çekmek için çalışıyoruz.

Bunu yapabilmek için de; hem bireysel olarak hem de kurumsal bazda akademik çalışmalar yapmak, çalışkan ve idealist arkadaşları sahiplenmek, değerli ortamlarda sunmak, bir üst akıl oluşturarak dünyada prestijli bir seviyeye taşıma gayretiyle son sürat proje üreterek sonuçlandırmak gerekecektir. Bunu yapabilmek için yeterli insan gücümüz, teknolojik imkanlarımız ve en önemlisi

başarmak için tarihten gelen bir genetik bir yatkınlığımız vardır.

● **Ekleme istediğiniz noktalar var mı?**

**Doç. Dr. ŞIVGIN:** Başta, dernek başkanımız Prof. Dr. Osman İlhami Özcebe olmak üzere yönetim kurulundaki tüm hocalarımıza bu önemli adımda ve gelecekteki çalışmalarda destek verdikleri için teşekkür ediyorum. Yıllar sonra, Türkiye’deki akademik hayata değer katmış, mevcut seviyeyi daha yukarılara taşımada az da olsa katkısı olmuş bir dernek olarak anılıyor olabilirsek işte o zaman görevimizi yapmışız demektir

**Dernek sitemiz:**  
<http://goo.gl/NXGo6m>  
**Kongre zitemiz:**  
[hidkongre.org](http://hidkongre.org)



# İlaç yüklü nano ‘kabarcıklar’ karaciğer kanseri tedavisinde çok etkili olabilir

**FDA onaylı anti-kanser bileşiğin spesifik olarak karaciğer kanseri tümörlerini hedeflemesini sağlayan yeni bir konumlandırma yönteminin tedavide oldukça iyi sonuçlar verdiği açıklandı. Kemoterapi, termal ablasyon ve hipertermiyi birleştiren ‘üçlü atak’ tekniği, yüksek oranda hedeflendirilmiş ancak minimal invaziv bir yaklaşım sunuyor.**

Nano kabarcık formunda yapılan beksarotene ön ilacı, esnek bir kateter yardımıyla doğrudan tümöre yerleştirilir. Ultrason ablasyon tedavisiyle de kabarcıklar patlatılarak ajan serbest bırakılır. Önde gelen akademik ve endüstri araştırmacıları arasındaki interdisipliner bir işbirliğinde, araştırmacılar, FDA-onaylı anti-kanser bileşiğinin spesifik olarak karaciğer kanseri tümörlerini hedeflemesini sağlayan yeni bir konumlandırma yöntemi keşfetti.

Kemoterapi, termal ablasyon ve hipertermiyi birleştiren ‘üçlü atak’ tekniği, yüksek oranda hedeflendirilmiş ancak minimal invaziv bir yaklaşım sundu.

Çalışmayı yöneten, Urbana-Champaign’da Illinois Üniversitesi Biyomühendislik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Dipanjan Pan, “Bu çalışmada, şu anda T-hücreli lenfomalarının kutanöz manifestasyonları için sınırlı kullanımda olan topikal ajan beksaroteni (Targretin®) yeniden hedeflendirdik ve kendi kendine birleşen nano kabarcıklar oluşturarak solid tümör uygulamalarında kullanılmak üzere yeniden tasarladık” diyor.

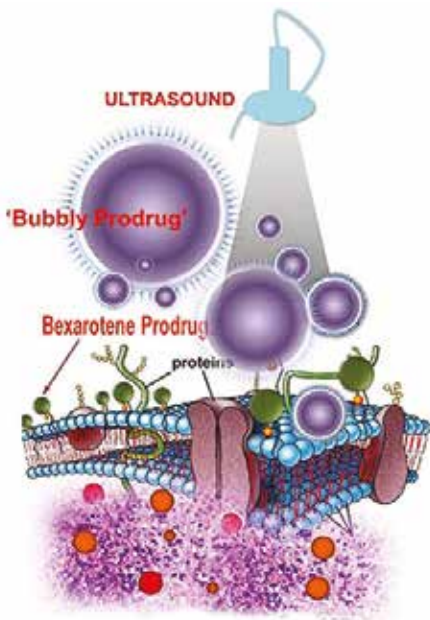
Oldukça iyi sonuçlar veren yeni yöntemde, ön ilaç formunda Targetin ile dolu bu mini kabarcıklar patlatılarak ilaç karaciğer kanser hücrelerinin içerisinde serbest bırakılıyor. Böylece ön ilaç, hücresel içselleştirme süreci sırasında aktive edilmiş olur. İstenmeyen sistemik serbestlenme olasılığı, sağlıklı hücreleri atlamasına

yardımcı olan yüksek oranda selektif aktivasyon mekanizması sayesinde oldukça düşüktür.



**Prof. Dr. Dipanjan Pan**

Amerikan Kanser Derneği, ABD’de bu yılın sonuna kadar yaklaşık 1,66 milyon yeni kanser olgusunun teşhis edileceğini ve bu rakamın global istatistikler dikkate alındığında artacağını hesapladı. Geleneksel ilaç keşif hattıyla yeni kanser tedavisi ilaçları geliştirmek zaman harcaması ve maliyetli. Bir hastalığın tedavisinde beşeri kullanım için halihazırda onaylanmış bir ilacın yeniden hedeflendirilerek başka hastalıkların tedavisi için yeniden incelenmesi bu sorunlara getirilen bir çözümdür.





Amerikan Kimya Derneği'nin premier nanoteknoloji dergisi ACS Nano'da yayınlanan makalesinin baş yazarı Prof. Dr. Santosh Misra, "Karaciğer kanseri normalde saldırması zor bir kanserdir ve genellikle anlamlı cerrahi müdahale gerektirir. Bu çalışmada, beksaroteni başarılı şekilde yeniden hedeflendirerek duyarlı bir nano kabarcık form haline getirdik ve esnek bir kateter kullanarak doğrudan tümör içerisine yerleştirdik ve ajanı serbest bırakmak üzere kabarcıkları 'patlatmak' için ultrason ablasyon tedavisini kullandık" diyor.

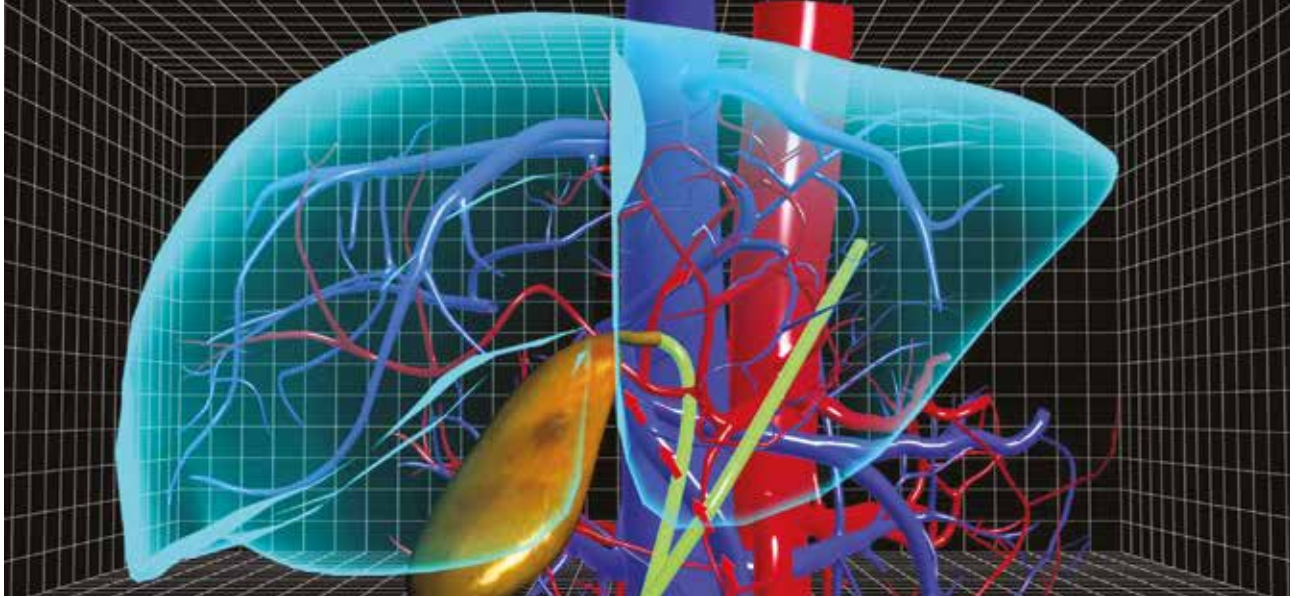
Üniversite araştırmacıları, yeni

tasarlanan mekansal olarak izlenen 3D ultrason görüntüleme donanımlı bir kateter bazlı ultrason terapötik cihazı uygulamak için biyomedikal bir şirket olan Acoustic MedSystem ile birlikte çalıştı.

Çalışmadan sağlanan verilerin önemli sonuçları olacağını belirten Prof. Dr. Dipanjan Pan, şu saptamalarda bulunuyor: "İn vitro hepatosellüler karsinom modeli ve in vivo karaciğer ablasyonu büyük hayvan modeli kullanarak, kateter bazlı ultrason ile birlikte kullanıldığında beksaroten ön ilaç nano kabarcıklarının etkinliğini gösterdik, böylelikle bu trimodal yaklaşımın terapötik

vaadini vurguladık. İlaç tarama için domuz kanser modeli nadir olarak kullanılır, bu da bize klinik öncesi sistemde insana daha yakın bu yeni terapötik nano kabarcık sınıfının incelenmesi için büyük bir fırsat veriyor. Ayrıca, çalışmada atomikten moleküllere, molekülerden hücreye doku ve organ düzeyine sisteme bakılıyor. Bu bulgular cepte olarak, bir sonraki adım bunların insanlarda test edilmesi olabilir!"

**Kaynak:** *Trimodal Therapy: Combining Hyperthermia with Repurposed Bexarotene and Ultrasound for Treating Liver Cancer*. SK. Misra, G. Ghoshal, MR. Gartia, E. Williams, K. Singh, KV. Tangella, L. Rund, PS. Ray, EC. Burdette, Dipanjan Pan. ACS Nano, 2015; 9 (11): 10695 DOI: 10.1021/acsnano.5b05974



## Trimodal Tedavi: Karaciğer Kanseri Tedavisi için Ultrason ve Yeniden Hedeflendirilmiş Beksaroten ile Hiperterminin Kombinasyonu

**Özet:** Var olan kanser ilaçlarının çözülmezlik gibi fiziksel limitasyonlarının aşılması için yeniden hedeflendirilmesi, terapötik etkinliğin artırılmasını sağlamak ve klinik uygulama yelpazesini genişletmek için çekici bir stratejidir. Bu tür bir yaklaşım aynı zamanda ilaç geliştirme çabalarında kayda değer oranda maliyetten tasarruf sunmaktadır. Biz burada halihazırda T-hücreli lenfomalarının kutanöz manifestasyonları için sınırlı kullanımda olan topikal ajan beksaroteni (Targretin®) yeniden hedeflendirdik ve kendi kendine birleşen nano kabarcıklar oluşturarak solid tümör uygulamalarında kullanılmak üzere yeniden tasarladık. Yeni ön ilaç nano kabarcıkların fiziko-kimyasal karakterizasyon çalışmaları, odaklanmış ultrason enerjisi uygulamasına yanıt olarak bunlarda stabilite, artmış hedef hücre içselleştirme kapasitesi ve yüksek oranda kontrollü nüks profili göstermiştir. İn vitro hepatosellüler karsinom modeli ve in vivo karaciğer ablasyonu büyük hayvan modeli kullanarak, kateter bazlı ultrason ile birlikte kullanıldığında beksaroten ön ilaç nano kabarcıklarının etkinliğini gösteriyor, böylelikle bu trimodal yaklaşımın terapötik vaadini vurguluyoruz.

# Kardiologlar ve onkologlar arasında etkin bir iletişim sağlanmalı!

**Kanserler ve kalp hastalıkları her ne kadar son yıllarda genç yaşlarda da görülmeye başlamış olsa da halen sıklıkla 50 yaş sonrasında daha yaygın olarak ortaya çıkmakta ve ileri yaşlarda en yüksek prevalansa ulaşmaktadır. Avrupa ülkeleri arasında en genç nüfusa sahip olan ülkemizde de önümüzdeki 20-30 yılda bu genç insanların yaşlı gruba geçeceği düşünülürse kanser ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkların da patlama yapacağı aşîkardır. Benzer yaş grubunda sık görülen bu iki hastalığın aynı hastada görülme ihtimali, yani komorbid olma ihtimali de dolayısıyla oldukça yüksektir.**

Bilinen kalp hastalığı olan kanser hastasının tedavisi ve takibi kendine has özellikler içermektedir. By-pass hikayesi, koroner stent hikayesi, koroner kalp hastaları kullandıkları antiagregan, antikoagulan tedavilerin düzenlenmesinden, kanser tedavisi esnasında infarktüs gelişimine kadar pek çok spesifik problem özel yaklaşım gerektirmektedir. Basit sayılabilecek hipertansiyon dahil kanser tedavisini komplike edebildiği düşünüldüğünde, kalp yetmezliği olan kanser hastalarının özellikle sol ventrikül fonksiyonlarını bozabilecek tedavi almaları gerektiğinde kardiyak açıdan yakın takip edilme gerekliliği açıktır.

Kanser hastalarında sıkça rastlanan kardiyak problemler koroner arter

**Doç. Dr. Ertan Ökmen**

*Anadolu Sağlık Merkezi*

*Kardiyoloji Kliniği*

*Onko-kardiyoloji Bölümü*



hastalığı, kalp yetmezliği, stent by-pass hikayesi, atriyal fibrilasyon, pulmoner emboli, periferik ve koroner tromboz, kemoterapinin (KT) uyardığı trombositopeni ve yine KT ile ilişkili akut koroner sendrom sayılabilir. Aspirin, clopidogrel, LMWH, coumadin gibi kalp hastalarında sık kullanılan tedavilerin de kanser hastalarında düzenlenmesi çoğu

hastada kolay değildir. Tümör hücrelerindeki survival, growth ve signalling pathway'leri inhibe edilirken yaşam ve fonksiyon açısından "benzer pathway" leri kullanan kardiyovasküler hücreler direkt ya da indirekt olarak uygulanan tedaviden etkilenebilmektedir.

Açıkçası güncel tedaviler kanser hastalarında sağlanan ciddi mortalite ve morbidite azalması yanında kalp yetmezliği başta olmak üzere ciddi kardiyak yan etkileri de beraberinde getirebilmektedir. American College of Cardiology/ AHA kalp yetmezliği rehberinde kemoterapi gören hastalar Evre A kalp yetmezliği yani kardiyak disfonksiyon gelişme açısından artmış riske sahip hasta grubuna konmaktadır.



KT ile ilişkili kardiyotoksisite erken evrelerde sadece asemptomatik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (EF) düşme şeklinde kendini belli ederken, bu evrede disfonksiyon tanınmadığında ve hasta semptomatik hale geldiğinde pek çok hastada geri dönüşümsüz kalp yetmezliği yerleşmiş olmaktadır. Bu nedenle özellikle kalp yetmezliğine yol açabildiği bilinen kardiyotoksisite riski olan ilaçları kullanan hastalar uygun algoritmalarla yakından takip edilmelidirler.

Sol ventrikül disfonksiyonu oluşturabildiği çok uzun yıllardan bu yana bilinen antrasiklinlerin (Doxorubicin %3-26, Epirubicin %0.9-3.3, İdarubicin %5-18) yanısıra son zamanlarda sık kullanılan antimikrotübül ajanlar örneğin Docetaxel ile %2.3-8, Bevacizumab %1.7-3, Trastuzumab %2-28, Dasatinib %2-4, Lapatinib %5-2.2, Sunitinib %2.7-11 İmatinib %0.5-1.7, siklofosamid %7-28, ifosfamid %17, Clofarabin %27 oranlarında sol ventrikül disfonksiyonu yapabildiği bildirilmiştir. (Yeh ET J Am Coll Cardiol 2009;53:2231-47).

Kalp kası üzerine negatif etki iki şekilde olmaktadır. Birinci tip antrasiklinler ve sitotoksik

ajanlarla (Doxorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantrone) Alkile edici ajanlarla (cyclophosphamide ifosfamide) ve mikrotübül inhibitörleri (paclitaxel, docetaxel) ile olabilen ve büyük oranda geri dönüşümsüz olan hasardır. İkinci tip hasar ise monoklonal antikorlarla (Trastuzumab, Bevacizumab, Tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik ajanlar (Lapatinib, Sunitinib, Sorafenib) olan geri dönüşümlü hasardır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların kardiyovasküler sistem üzerine etkisi kalp yetmezliği ile sınırlı değildir. Bevacizumab %4-35, %17-43, Sunitinib %5-47 oranlarında hipertansiyon; Cisplatin %85, Leanalidomide %3-75, Thalidomide %1-58 Vorinostat %4.7-8, erlotinib %3.9-11 oranında venöz trombo embolizm; Tahlidomid %0.12-55, Paclitaxel %0.1-31 oranında bradikardi; 5-FU, Paclitaxel, aromataz inhibitörleri, hedefe yönelik tedaviler örneğin sunitinib iskemi, Vorinostat %3.5-6 Arsenik tiroksid %26-93, Dasatinib %1-3, Lapatinip %16, Nilotinib %1-10 EKG' de QT mesafesi uzaması oluşturabilmektedir (Yeh ET J Am Coll Cardiol 2009;53:2231-47).

QT'yi uzatan antiemetikler,

psikiyatrik ilaçlar, antiaritmikler, antibiyotikler, analjeziklerin de kanser hastalarında sık kullanıldığı düşünüldüğünde önemli aritmik problemlerin ortaya çıkma ihtimali yükselmektedir. Görüldüğü üzere kanser hastalarının tedavilerinde kardiyologlar ve onkologlar arasında etkin bir iletişim sağlanması önemlidir.

Optimal, etkin ve "güvenli" "bireyselleştirilmiş" kanser tedavisi sağlamak üzere onkoloji ve kardiyolojinin sistemli bir şekilde çalışma ve iletişimine olanak sağlayan disiplinler arası birliktelik oluşturma ihtiyacı onkokardiyoloji kliniklerinin kurulmasına sebep olmuştur. Onko-kardiyoloji, onkologlar ve kardiyologlar arasında integratif tıbbi tanımlamak üzere birkaç yıldan bu yana kullanılmaya başlanmış bir terimdir. Bu konuda rehberler, algoritmalar oluşturulmuş, profesyonel dernekler kurulmuştur.

Özetle onko-kardiyoloji kanser hastalarının tedavi öncesi bazal kardiyovasküler fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve mevcut komorbidite varsa saptanması, kanser tedavisi öncesi özellikle tedavi şemalarını etkileyebilecek kardiyak patolojilerin düzeltilmesi, tedavi şemalarının kardiyak durum da göz önüne alınarak planlanması, tedavi esnasında kardiyovasküler fonksiyonların monitorizasyonu kardiyovasküler yan etkilerin önlenmesi, azaltılması ve tedavisini üstlenmektedir.

**Kaynaklar:** Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al: Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management. Circulation 2004;109:3122-3131.





# Kolon kanserinde risk faktörleri, tanı ve tedaviye güncel bakış

**Kolorektal kanser; sıklık açısından dünyada kadınlarda 2. ve erkek cinsiyette 3. en sık görülen kanserdir. Bunun %70'lik kısmını kolon kanseri oluşturmaktadır, geri kalan kısmını ise rektum kanseri ve bununla birlikte sıklığı giderek artmaktadır.**

**Kolorektal kanserin özellikle ailevi olmayan tipinde yaş önemli bir risk faktörüdür.**

**40 yaşından itibaren risk artmaktadır. Özellikle ABD'de hayat boyu**

**kolorektal kansere yakalanma oranı %5'dir ve kolorektal kanser**

**tanılı hastaların %90'ı 50 yaş üzerindedir.**

Kolorektal kanserin erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre %25 daha fazla, siyah ırkta beyaz ırka göre %20 daha fazla ve son zamanlarda sağ taraf kolon kanserleri sol tarafa göre daha fazla görülmektedir. 1980'den beri kolonoskopi yapılma oranının artması bu kanserlerin erken yakalanma şansını arttırmış ve yeni etkili tedavi yöntemleriyle sağkalım süreleri hastaların uzamıştır. Kolorektal kanserlerin gelişmesinde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Yüksek riskli kişiler ki bunlar "ailevi kolon kanseri öyküsü olanlar, inflamatuvar bağırsak hastalığıyla beraber kolonda polipleri olan ve daha önce karın bölgesine radyasyon alanlarda" kolonoskopi tarama daha sık yapılmalıdır.

Ailesel adenomatozis polipozis (AFP) sendromu ve Lynch

**Doç. Dr. İbrahim TEK**

*Medicana International*

*Ankara Hastanesi*

*Medikal Onkoloji Uzmanı*



sendromu (Ailesel nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC)) en sık görülen ailesel kolon kanseri sendromları olup, bunlarla ilişkili kolorektal kanser oranı %5' tir. Bunun dışında Gardner's sendromu, Turcot's sendromu gibi diğer sendromlar ailesel kanser sendromlarının %1'ini oluşturur. AFP sendromunda polipler çocukluk çağında başlar, 16'lı yaşlarda şikayetler oluşmaya başlar ve tedavi edilmeyen kişilerin %90'ı

45 yaşında kolon kanseri olurlar.

Akromegali hastalığında kolon adenom ve kolon kanseri riski göreceli artmıştır. Böbrek transplantasyonu sonrası uzun dönem bağışıklık sisteminin baskılanmasına bağlı göreceli risk yüksektir. Çevresel ve yaşam tarzı ile ilgili faktörlere bağlı kolorektal kanser risk ilişkisinde çok fazla yapılmış çalışmalar sonucunda riskin çok az arttığına ait bulgular mevcuttur. Obezite, bir risk faktörüdür. Yapılan 13 meta-analizde erken çocukluk ve orta yaş dönemindeki alınan kilolar orta derecede fakat anlamlı olarak kolorektal kanser riskini %15 arttırmaktadır. Diyabet ve insülin direnci yapılan 14 meta-analizde diyabet olmayanlara göre %38 arttırmaktadır.



Uzun süreli ve fazla miktarda kırmızı et ve işlenmiş etler (salam, sosis vb) tüketenlerde kolorektal kanser riski özellikle sol taraf kolon kanseri riski artmaktadır. Yüksek ısıda (barbekü, mangal vb.) bunları pişirmek poliaromatik hidrokarbonların ortaya çıkışını daha çok arttırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2015'de yaptığı açıklamada günde 100 gramdan fazla kırmızı et tüketiminin %17,50 gramdan fazla işlenmiş et tüketiminin %18 riski arttırdığını deklare etmiştir ve bunları grup I karsinogen sınıfında saymıştır.

Sigara 106 gözlemsel çalışma metaanalizi sonucunda içmeyenlere göre relativ kolorektal kanser gelişme riskini %18 arttırmaktadır. Alkol tüketimi de kolorektal kanser riskini içmeyenlere göre günde 2-3 kadeh içenlerde relativ risk %21,4'den fazla içenlerde %51 oranında arttırmaktadır. Bunun yanı sıra prostat kanseri tedavisi sonrası androjen eksikliği, kolesistektomi, koroner kalp hastalığı, üreterokolik anastomozlar, endometrium kanseri, kolonik bakterilerle de risk artışı ilişkisi gösterilmiştir.

Düzenli fiziksel aktivite kolorektal kanser riskini relativ %25 azaltır. Diyetteki düzenlemeler özellikle sebze ve meyve tüketiminin arttırılması, diyet içeriğinin lifli gıdalardan oluşması, düzenli aspirin ve analjezik kullanımı ve postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi, lipid düşürücü ilaçlar (statinler), düşük oranda folik asit, D vitamini, magnezyum, kalsiyum gibi mineral kullanımları kolorektal kanseri riskini azaltabilir. Fakat bu mikrobeseinleri yardımcı etken olarak kullanırken fazla dozda kullanımlarının da başka sorunlar yaratabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Kolon kanseri hastalarına bazen



atipik şikayetlerle: kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, müphem karın ağrısı, hemoroid şikayetiyle karışan düşük miktarda rektal kanamalar gibi, bazen rutin taramalar sırasında, bazen de acil serviste bağırsak tıkanıklığı, gastrointestinal kanamalar, karında sıvı birikimiyle nadiren de sarılık karaciğer yetmezliği ve akciğer metastazlarına bağlı solunum yetmezliğiyle tanı konulur.

Tanı konulduktan sonra, hastanın varolan hastalığı öncelikle klinik ve radyolojik olarak evrelendirilir. Kolon kanseri TNM evrelemesine göre 4 evreye ayrılır. Evre I ve II; erken evre, Evre III; lokal ileri evre ve Evre IV; ileri evre (metastatik). Erken evre hastalar genelde öncelikle ameliyat edilirler. Rektum kanserli hastalarda durum biraz farklıdır. Bu hastalara kolostomi (bağırsağın karına ağızlaştırılması) riskini azaltmak için öncelikli olarak seçilmiş hastalara ameliyat öncesi eş zamanlı kemoterapi ve radyoterapi uygulanır.

Bazen kolon kanserli sadece karaciğer metastazı olan hastalarda ameliyat öncesi kemoterapi verilerek hastalığın küçültülmesi ve hastanın rahat ameliyat edilmesi ve de düşük de olsa şifa şansını arttırmak için karaciğer metastaz cerrahisi yapılması amaçlanır. Ameliyat sonrası evre I kolon kanserine ek tedavi genelde uygulanmaz. Evre II hastalıkta patoloji sonucuna ve

hastanın risk faktörlerine göre bazen kemoterapi verilebilir. III. evre kolon kanseri hastalarında adjuvan amaçlı hastalığın nüks riskini azaltmak ve şifa oranını arttırmak amaçlı 6 ay süreyle kemoterapi verilir.

Metastatik hastalıkta ise, tedaviye genelde kemoterapiyle başlanır. Kemoterapi süresi bu hastalarda belirsizdir. Hastanın performansının iyi olması ve tedaviye yanıtı olduğu sürece tedaviler uzatılır. Yeni geliştirilen akıllı ilaçlar dediğimiz yeni nesil ajanlarla yaşam süreleri 4-5 yıla kadar uzayabilmektedir. Rektum kanserinde ameliyat öncesi ve sonrası tedavinin bir parçası olarak radyoterapi evre I dışında genellikle uygulanır. Ayrıca radyoterapi IV. Evre hastalarda semptom gidermek amacıyla çeşitli durumlarda örneğin kemik metastazı, beyin metastazı, bağırsak kanaması, bağırsak bası semptomları için de kullanılır.

Tedavisi biten hastalar genellikle ilk 2 yıl, 3 ayda bir düzenli kontrole 2. yıldan sonra 6 aylık kontrollere 5. yıldan sonra yıllık kontrollere çağrılır. Tedavi bitiminde genellikle tekrar kolonoskopi yapılır. Herhangi bir problem yoksa 3 yıl sonra polip saptanırsa 1 yıl sonra kolonoskopisi tekrarlanır. 5 yıl geçtikten sonra hastalara şifa sağlandığı söylenebilir. IV. Evre hastalar tedavi aldıkları sürece 3 ayda bir genelde tekrar değerlendirilirler.

Özetleyecek olursak kolorektal kanser hastalığı ne kadar erken yakalanırsa, şifa şansı o kadar fazladır. Bu nedenle risk olsun veya olmasın düzenli egzersiz, dengeli diyet ile beslenilmesi, alkol ve sigara tüketilmemesi gereklidir. Riskli hastaların daha erken, olmayanlar ise 40 yaşından itibaren kolonoskopi yaptırmalıdır.

# Türkiye’de akciğer kanseri için düşük doz bilgisayarlı toraks tomografisi ile kitle taraması yapılmalı mı?

Akciğer kanseri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kanser ölümlerinin en önemli nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2013 verilerine göre, tüm dünyada, kanser türleri arasında 23/100000 insidansı ile en sık görülen ve %18.2 ile en sık mortaliteye neden olan kanserdir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı’nın 2013 verilerine göre uzun yıllardır olduğu gibi erkeklerde en çok görülen ve öldüren kanser akciğer kanseridir. Kadınlarda ise son yıllarda 6. sıradan 4. sıraya kadar yükselmiştir. Her 5 kanserden birisi akciğer kanseridir. Her yıl 30.000’e yakın yeni olgu beklenmektedir.

Akciğer kanserinde en önemli etiyolojik neden tütün tüketimi olup, %80 sigara kullanımı ile ilişkili bir kanserdir. Diğer taraftan; arsenik, kromyum, asbest, nikel, kadmiyum, berilyum, silika, kömür, duman, is, radon gibi mesleki maruziyetler, geçmişte kanser öyküsü, ailede kanser öyküsü ve akciğer hastalığı öyküsü de risk faktörleri arasındadır. Risk faktörleri iyi tanımlanmış bir kanser olduğu için tarama hedef grubunu belirlemek diğer kanserlere göre daha kolaydır.

**Yrd. Doç. Dr. Nalan Ogan**

*Ufuk Üniversitesi*

*Tıp Fakültesi*

*Göğüs Hastalıkları ABD*



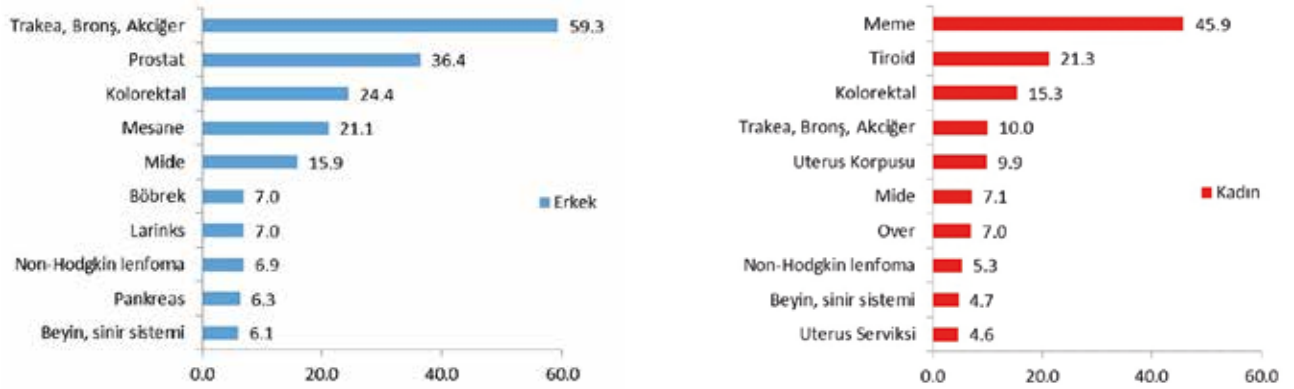
Akciğer kanserli olguların sadece %16’sı erken evrede tanı almaktadır. Sağ kalım süreleri evre ile direkt ilişkilidir. Bu nedenle beş yıl sağ kalım oranları çok düşüktür.

Ülkeler arası farklılık gösteren bu oran Amerika’da %18, birçok ülkede ise %10’un altındadır. Tüm bu nedenlerle, akciğer kanserinde ortalama sağ kalım süresini uzatabilecek, daha da önemlisi mortalite oranlarını azaltabilecek tarama yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Buna yönelik çabalar uzun yıllardır sürmektedir.

Tarama ile tespit edilen akciğer kanserlerinin uzun dönem takip sonuçları ile ilgili ilk değerlendirme I-ELCAP (The International Early Lung Cancer) çalışması ile 2006 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada, 31.567 yüksek riskli, semptomsuz kişiye bazal düşük







Şekil 1: Türkiye'de erkeklerde (A) ve kadınlarda (B) kanser oranları

doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) yapılmış, bu kişilerden 27.456'nın 7-18 ay daha taramasına devam edilmiştir. Taramaya 40 yaş üstü, sigara içiciler, pasif içiciler veya mesleki maruziyeti bulunanlar dahil edilmiş, ilk taramada 405 (%1.3), sonrakilerde 74 hastada (%0.6) kanser saptanmıştır. Dört yüz seksen dört kanser hastasında 10 yıllık sağ kalım %80, bu hastalardan evre I tanısı alan 412 hastada ise 10 yıllık sağ kalım %88 olarak tahmin edilmiştir. Bu rapor sayesinde DDBT taramasının akciğer grafisine üstün olduğunu gösteren çalışmalara olan ilgi artmaya başlamıştır.

Almanya'da Diederich ve ark tarafından yapılan çalışmada 40 yaş üzeri ve 20 paket-yıl sigara öyküsü olan 817 kişiye tarama yapılmış ve %1.3 oranında akciğer kanseri saptanmıştır. Mayo Klinik çalışmasına katılan 50 yaş üstü ve en az 20 paket-yıl sigara içmiş 1520 kişiden %2.6'sında kanser yakalanmıştır. Milan Üniversitesi tarafından yapılan çalışmada 50 yaş üstü, en az 20 paket-yıl sigara içme öyküsü olan 1035 kişiye DDBT yapılmış; 5 mm ve altı nodüllere 12 ay sonra kontrol BT yapılmış, 5 mm üzeri nodüllere kontrastlı BT ve PET uygulanmış. İlk ve ikinci taramalar sonunda kanser

prevalansı %1.1 olarak saptanmış. Kontrollü olmayan bu çalışmalar ile birlikte düşük doz BT ile göğüs grafisine göre daha fazla erken ve tedavi edilebilir akciğer kanseri yakalanabileceği gösterilmiş fakat mortalite üzerine etkiye yönelik değerlendirme yapılamamıştır.

İlk kez bir tarama yönteminin mortaliteyi azalttığı gösterilen çalışma Ağustos 2002- Nisan 2004 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından 33 merkezin katıldığı randomize kontrollü 'Natioal Lung Cancer Screening Trial' (NLST) çalışmasıdır. Bu çalışmaya



55-75 yaş arasında, 30 paket-yıl sigara içmiş ve halen içen ya da son 15 yıl içinde içmeyi bırakmış olanlar alınmıştır. Düşük doz BT grubundaki 26.715 katılımcı ile akciğer grafisi grubundaki 26.724 katılımcı üç yıl boyunca takip edilmiş, her iki grupta 4 mm ve üzeri ve kalsifik olmayan nodül pozitif kabul edilmiştir. Düşük doz BT grubunda %27.3, akciğer grafisi grubunda %9.2'si pozitif bulunmuştur.

Düşük doz BT grubunda ve akciğer grafisinde insidans sırası ile 645/100000 kişi-yıl ve 572/100000 kişi-yıl bulunmuştur. Düşük doz BT grubunda yılda 100000 kişi başına 247 ölüm, akciğer grafisinde 309 ölüm tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda BT ile tarama grubunda mortalite azalması %20 olarak bulunmuştur. Fakat taramada pozitif bulgu saptanan olguların %98 oranında yanlış pozitif çıkması bu çalışmanın en tartışılan noktasıdır. Bu durum çok sayıda gereksiz ilave tetkik ve invazif işleme neden olmuştur. Yine bu çalışmada tarama esnasında



katılımcılara 6 mSv doz verilmiştir ki verilen doz 2 yılda alınan bazal radyasyondan daha düşüktür.

Hollanda ve Belçika'da yapılan, Avrupa'nın en geniş kapsamlı, NELSON (Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek) çalışması volüm değerlendirmesini benimsemiş, 50 mm<sup>3</sup>'den küçük (4.6 mm) nodüller negatif, 500 mm<sup>3</sup>'den büyük (>9.8 mm) nodüller pozitif, 50-500 mm<sup>3</sup> arasında olanlar ise

şüpheli nodül olarak tanımlanmış. Bu çalışmaya 50-74 yaş aralığında erkek ve kadın 15428 kişi alınmış, yüksek riskli 7915 kişiye 1'inci, 3'üncü., 5.5'inci yıllarda DDBT yapılmıştır. İlk taramada %2.6 pozitif tarama saptanmış ve bu nodüllerde oldukça yüksek oranda akciğer kanseri gelişimi görülmüştür. Yanlış pozitiflik oranı NLST çalışmasından çok daha düşük bulunmuştur. Mortalite sonuçlarının bu yıl açıklanması beklenmektedir.

İtalya'daki DANTE çalışması (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Novel Imaging Technology And Molecular Assays) mortalite analizlerini yayınlayan ilk randomize çalışmadır. Çalışmaya sadece erkekler dahil edilmiş, toplam 2472 kişi randomize edilmiş ve beş yıllık takip neticesinde bazal akciğer kanser bulunma oranı gözlem grubunda %0.67, tarama kolunda %2.19 bulunmuştur. Evre I vakalar BT grubunda daha fazla olmakla beraber ileri evre kanserlerin iki grupta da aynı olduğu görülmüş, mortaliteye atkı saptanmamıştır.



Danimarka'da yapılan DLCST (Danish Lung Cancer Screening Trial) çalışmasında ise 4014 kişi DDBT ile tarama ve kontrol grubuna ayrılmış ve sonuç olarak BT ile erken evrede akciğer kanseri yakalanmak ile beraber mortalitede azalma olmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde 4099 kişilik İtalyan MILD ( Multicentric Italian Lung Cancer Dedection) çalışması sonucu NLST sonuçlarını desteklememiştir.

Son olarak 2016 yılında İngiltere'den yayınlanan UKLS (U.K. Lung Cancer Screening) çalışmasına göre akciğer kanserinin erken evrede yakalanabileceği ve vakaların %80'nin küratif tedavisinin maliyet etkin olduğu belirtilmiştir. Çalışma devam etmekte olup, mortalite sonuçları beklenmektedir.

Düşük doz BT'nin avantajları arasında; mortalite oranında düşme, kanserle ilişkili yaşam kalitesinin tarama grubunda daha iyi olması, hastalıkla ve tedavi ile ilgili morbiditede azalma, sigara bırakma isteğinde artma,

anksiyetede azalma ve akciğer kanseri dışında hastalıkların da (KAH, KOAH) erken tanı ve tedavisinin mümkün olması sayılabilirse de öte yandan yanlış pozitif sonuçlar, anksiyete, yanlış negatif sonuçlar, agresif tümörlerde yarar sağlamaması, overdiagnosis (NLST de %18), küçük sessiz tümörlerde yarar sağlamaması, radyasyon maruziyeti (uzun dönemde kanser riski?) ve yüksek maliyet dezavantajları arasında sayılabilir.

NLST çalışması ile kanser mortalitesinin azaltılabileceğinin gösterilmesi üzerine " American College of Chest Physicians", "American Society of Clinical Oncology", "American Thoracic Society", "American Cancer Society" ve "National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) özellikle 55-74 yaşları arasında sigara öyküsü 30 paket-yıl veya üzerinde olan veya halen devam eden veya son 15 yıl içerisinde bırakmış olan kişilere yılda bir DDBT önermektedir. Amerikan sigorta kuruluşları da 2015 yılından

itibaren DDBT taramayı geri ödeme kapsamına almıştır.

Avrupa henüz DDBT tarama uygulamasına geçmemiştir. Hollanda ve İngiltere çalışmalarının mortalite sonuçları beklenmektedir. Bu bekleme sürecinde hazırlıklara başlanmıştır. Avrupa Solunum Derneği ve Avrupa Radyoloji Derneği yakın zamanda ortaklaşa yayınladıkları raporda tarama ile ilgili önerileri açıklamış, multidisipliner yaklaşımın sağlanabileceği akredite merkezlerde iyi dizayn edilmiş bir program dahilinde uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir.

Türkiye'de Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı 15 Mart tarihinde bu konunun ele alındığı bir çalıştay düzenlemiş ve ülkemizde uygulanabilirliği ve sonuçlarına yönelik bir pilot çalışma başlatmaya karar vermiştir. Bugün için ülkemizde kitle taraması olmasının uygun olmadığı görüşüne varılmıştır.

Sonuç olarak, akciğer kanserinde tarama ve erken tanı kolay gibi görünse de klinik pratikte zor bir konudur. Uygun bir tanısal yaklaşımla DDBT ile akciğer kanserinden ölümlerin azaltılabileceği gösterilmiş olmakla beraber, hala aydınlatılmamış çekinceli noktalar vardır. Akciğer kanserinden ölümlerin azaltılması için sigara bırakma çalışmalarının aksatılmadan yürütülmesi, iç ve dış hava kirliliğinde, mesleki maruziyette kişisel önlemlerin alınması ve akciğer kanseri farkındalığının artırılması büyük önem taşımaktadır.





# Kanser hastalarında beslenmenin önemi ve planlaması

Kanser; genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan çok faktörlü, kompleks bir kronik hastalıktır. Yapılan araştırmalar sonucunda kanserden ölümlerin üçte birinin yaklaşık 560 bin vakanın kötü beslenme, fiziksel aktivite azlığı, alkol kullanımı ve obezite gibi yaşam şekli değişikliği ile önlenabilir olan çevresel etmenlerden kaynaklandığı bilinmektedir. Yaklaşık 171.000 kanser ilişkili ölümün sigara kullanımından kaynaklandığı bulunmuştur.

Kanser gelişimi genellikle yavaş ilerler ve birkaç dekat boyunca devam edebilir. Kanser gelişimi nedenleri çok fazla değişkenin etkisiyle açıklanabilmektedir. Genetik olarak yatkınlığın olması, sigara kullanımı, çevresel toksinlere sürekli maruz kalınması, besinler ile alınan toksinler, UV ışınları, radyoaktivite, mikroorganizmaların neden olduğu hücresel değişimler, çevresel etkiler ve metabolizmanın işleyişi sırasında açığa çıkan serbest radikallerin DNA hasarına neden olarak değişime uğramış hücreler oluşturması gibi nedenler kanser oluşumunda etkindir.

Bunların yanında alınan enerji ile harcanan enerji arasındaki dengenin kilo alışı yönünde olması, vücut yağ kütlesinin aşırı artması kanser oluşumunda etkin rolleri olan faktörlerdir. Kötü beslenme

## Uzm. Dyt. Banu Süzen

*Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege*

*Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

*Beslenme Ünitesi Şefi*

*Türkiye Diyetisyenler Derneği*

*Yönetim Kurulu Üyesi*



alışkanlıkları, yetersiz sebze ve meyve tüketimi, işlenmiş etlerin aşırı tüketimi, besin saklama ve pişirme yöntemlerinde yapılan hatalar, alkol ve fazla tuz tüketimi kanser oluşum riskini arttırmaktadır. Tüm bu etmenler kanser ilişkili ölümlerin %50-70'ini oluşturmaktadır. Kanser önlenmesi ve kanserden korunmada beslenme, fiziksel

aktivite ve besinlerin önemini sağlık otoriteleri belirtmektedir. Ülkemizde de Dünya Sağlık Örgütü ve diğer kanser araştırma topluluklarının rehberleri ile birlikte Kanser Savaş Derneği'nin önerileri takip edilmektedir. Beslenme, kanserin önlenmesinde ve korunmasında olduğu kadar kanser tedavisinin de önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Tedavi sürecinde gelişen komplikasyonlar genellikle çevre dokuların tümör nedeniyle zarar görmesinden meydana gelmektedir. Kanserli metabolizmada çok yönlü değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Uygulanan kanser tedavileri hastanın beslenmesi üzerinde ciddi değişikliklere neden olurken diğer yandan da metabolizma



üzerinde çeşitli olumsuz etkilere neden olmaktadır. Tümör kitlesinin büyümesi besin alımının azalmasına ve malnutrisyona neden olmaktadır. Tümörün büyüme hızı ve yayılımı genel olarak metabolik semptomları ağırlaştırmakta ve çeşitli sistemik değişikliklere neden olmaktadır.

Kemoteropatik ajanlar tüm hücrelerde etkilidirler, bunun yanında en çok hızlı yenilenen hücreler (kemik iliği, saç kökleri, sindirim sistemi mukozası gibi) üzerinde daha çok etki göstermektedirler. Bunun bir sonucu olarak besin alımı ve beslenme durumu olumsuz etkilenmektedir. Genel olarak beslenme ile ilgili yan etkiler miyelosupresyon (nötrofil, trombosit, kemik iliği üretiminin baskılanması), anemi, bulantı, kusma, iştahsızlık, mukozit, tat ve koku değişiklikleri, ağız kuruluğu, yutma güçlüğü ve bağırsak fonksiyonlarının düzensizleşmesi olarak görülmektedir.

Kemoterapi sırasında hastalarda görülen beslenme ile ilişkili problemler, hastaların tedavi süreçlerini ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Yaşanan komplikasyonlara göre hastalar değerlendirilip



semptomatik beslenme tedavisi klinik beslenme tedavisinde, özellikle kanser hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Kemoterapi tedavisi sırasında beslenmenin bir önemi de kullanılan kemoteropatik ajanlar ile besin etkileşimlerinin minimize edilmesini içermektedir. Bazı besin ve besin öğelerinin güçlü etkileri kemoteropatik ajan/ ajanların etkilerini azaltabilir veya arttırabilmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Yapılan bir çalışmada kemoterapi sırasında bitkisel takviye ve vitamin kullanımının olumsuz etkilerinin %27-78 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Kemoterapik ajanlar ile besinlerin etkileşimlerinin anlaşılması ve toksisiteye neden olan faktörün ayırt edilmesi oldukça zordur. İlaç ve özel besin

öğelerinin metabolize edildiği sitokrom P-450 sistemidir.

Besinlerin ve ilaçların yararlanımın etkilenmesi sitokrom P-450 sistemi üzerinden olmaktadır. Kanser hastaları arasında popüler olarak kullanılan bitkisel ve besinsel takviyeler ekinezya, ginko, sarımsak, yeşil ve siyah çay, köpekbalığı kıkırdığı, üzüm çekirdeği ekstiresi, devedikeni olarak sıralanabilir. Kullanımı yaygın olan mikronutrientler kalsiyum, multivitaminler, antioksidanlar, C vitamini, E vitamini. Kanser tedavisi gören pek çok kişi alternatif tedavileri deneyebilmektedir.

Unutulmaması gereken nokta alternatif tedavilerde kullanılan karışımların verilen tıbbi tedavi ile etkileşimi olabileceği ya da allerjik reaksiyonlara neden olabileceğidir. Kemoterapötik ajan ile bitkisel takviyelerin olası etkileşimi sonucunda kemoterapötik ajanların etkisi azalabilmekte/artabilmekte veya adverse etkiye neden olma riskini arttırmaktadır.

Radyoterapi alan hastalarda beslenme sorunları kemoterapide olduğu gibi semptomatik yaklaşımla çözümlenmektedir.



Tedavinin verildiği bölge, tedavi dozu, eşlik eden kemoterapi veya cerrahi müdahale, kullanılan ilaçlar, hastanın beslenme durumu ve eşlik eden hastalıklarına göre planlama yapılmaktadır. Semptomun şiddetine ve etkilerine göre beslenme desteği verilebilmekte ve spesifik besin öğelerinden yararlanılmaktadır.

Tedavi süresince beslenme durumunu etkileyen pek çok etken sonucunda malnütrisyon, anoreksiya, sarkopeni ve kaşeksi ortaya çıkmaktadır. Kanser anoreksiya-kaşeksi sendromu onkolojik hastaların yaklaşık yarısında görülen ve kötü prognoza neden olan bir sendromdur.

Hastalarda genellikle kilo kaybı, lipoliz, kas tükenmesi, kronik mide bulantısı, inflamasyon ve halsizlik görülmektedir. Tümör tipi ve hastalığın aşamasına bağlı beslenme durumunu etkilemektedir. Gastrik, özefagiyel ve pankreatik kanser hastalarında malnütrisyon sıklığı diğer kanser türlerine göre daha sık görülmektedir. Kanser tedavisi süresince malnütrisyonun küresel insidansı %30-90 arasında değişmektedir. Baş-boyun kanserleri ve üst sindirim sistemi kanserlerinde tanı anında



şiddetli beslenme bozukluğu ile karşılaşmaktadır.

**Tümörün ve tedavinin katabolik etkileri nedeniyle onkolojik hasta grubunda beslenme bozukluğu nedeniyle hastaların tedavileri ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmekte, tedavi nedeniyle gerçekleşen toksisiteye dirençleri azalmaktadır.**

Bu nedenle beslenme durumunun tanımlanması onkolojik hasta popülasyonunda hasta bakımının ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Genel olarak kanser tedavisi başlangıcında hastalarda beslenme sorunları olabilmekte ve BMI düşük olarak tedaviye başlamaktadırlar. Fakat BMI yüksek olan hastalarda malnütrisyonun tanımlanması zordur. Unutulmaması gereken nokta, obezite de bir beslenme bozukluğudur. BMI klinik olarak sıklıkla kullanılan bir ölçme yöntemidir. Kanser kaşeksisi sınıflandırılmasında son 6 ayda %5'de n fazla ağırlık kaybı veya BMI 20kg/m2 altında olması veya %2'den fazla kilo kaybı ile birlikte Sarkopeni tutarlı Appendiküler iskelet kası göstergesi (erkeklerde <2.26kg/m2, kadınlarda <5.45kg/m2) kullanılmaktadır.

Çeşitli tarama araçları yıllar içinde hastaların problemlerini tanımlamak için geliştirilmiştir. Bu konuda uluslararası konsensus sınıflandırma sistemi kanser hastalarında uygun tanımlama için parametrelerin seçiminde yardımcı olabilir (istemsi kilo kaybı, BMI ve kas kuvveti gibi).







Buna ek olarak anoreksiya, katabolik süreç, fiziksel fonksiyon kapasitesi ve yaşam kalitesi ölçęi kanser hastaları için tam değerdendirme yer almalıdır. Bazı beslenme tanımlama araçları uluslararası beslenme dernekleri tarafından önerilmektedir.

ESPEN, Malnutrisyon Tarama ve İzlem Aracı'nı (MUST) tüm hasta grupları için, NRS-2002'yi hastanede yatan hastalar için ve

Mini Nutritional Assessment'ı (MNA) yaşlı hasta popülasyonları için kullanmayı önermektedir. Avusturalya Diyetisyenler Birlięi MST onkoloji hastalarında kullanmayı önermektedir. ASPEN Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) kanser hastalarında malnutrisyonun tanımlanmasında önermektedir. Beslenme sadece besin öğelerinin tamamlanması

değil, aynı zamanda sosyal, psikolojik ve fizyolojik etkileri olan davranış şeklidir.

Kanserli hastalara uygulanan tedavinin önemli bileşenleri olarak beslenme, uygulanan tedavinin şekline, kanserli dokunun bulunduğu bölgeye, kişinin ihtiyaçlarına göre planlanması, hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini olumlu etkilemektedir.

Tedavi alan hastaların ve hasta yakınlarının sağlık personeline en çok yönelttikleri soru nasıl beslenmeleri ve ne yemeleri gerektiğine yöneliktir. Sağlık personeli içinde diyetisyen, beslenme konusunda diğer sağlık personellerinden daha etkin bilgiye sahiptir. Özellikle kanser ve kanser tedavisi alan hastalar konusunda bilgi ve tecrübeye sahip diyetisyenler hastalara beslenme konusunda daha çok destek sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR:

1. Bauer JD Ash S, Davidson WL, et al. Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia / *Nutr Diet*. 2006. 63(s2):S3-S32.
2. Blum D Stene GB, Solheim TS, et al. Validation of the Consensus-Definition for Cancer Cachexia and evaluation of a classification model: a study based on data from an international multicentre project (EPCRC-CSA)/*Ann Oncol*. 2014. 25(8):1635-1642.
3. Bozzetti F Mariani L. Defining and classifying cancer cachexia: a proposal by the SCRINIO Working Group / *J Parenter Enteral Nutr*. 2009. 33(4):361-367.
4. Cohen A.D. Neoplastic Disease // *Nutrition Therapy and Patophysiology* / yayan Nelms M. Sucher P.K., Lacey K., Rorh S.L... - [s.L.] : Wadsworth, 2010.
5. Cusben S.J Powe D.G, Ryan A.M Nutrition Assessment in Oncology// *Top Clin Nutr*. - 2015. - Vol. 30, No. 1, pp. 103-119.
6. Engdal S Steinsbekk A, Klepp O, Nilsen OG. Herbal use among cancer patients during palliative or curative chemotherapy treatment in Norway. / *Support Care Cancer*. 2008. 16(7):763-9.
7. Fearon K Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. // *Lancet Oncol*. - 2011. 12(5):489-95.
8. Grant B.L. Hamilton K.K., Medikal Nutrition Theapy for Cancer, Prevention, Treatment, and Recovery [Kitap Bölümü] // Krause' Food and The Nutrition Care Process Thirteenth Edition / yayan Mahan K.L. Escott-Stump S., Raymond J. - [s.L.] : Elsevier, 2012.
9. Gupta D Vashi PG, Lammersfeld CA, Braun DP. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature / *Ann Nutr Metab*. - 2011. - 59(2-4):96-106.
10. Habra M.A Busaidy N.L, Yeung J. Sai-Ching, Vassilopoulou-Sellin R.(Çev: Keskin Ö) *Kanser Tedavisinin Endokrin ve Metabolik Komplikasyonları// Tıbbi Onkoloji* / yayan Kantarjian H.M Wolff R.A, Koller C.A (Çev: İçli F, Taçyıldız N, Kılıç D). - [s.L.] : Nobel Tıp Kitabevleri, 2014.
11. M. Elia The 'MUST' Report: Nutritional Screening of Adults, a Multidisciplinary Responsibility: Development and Use of the 'malnutrition Universal Screening Tool' for Adults. - London: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), 2003.
12. Marian M Russell M. *Surgical Oncology / Clinical Nutrition for Surgical Patients* / Marian M Russell W, Shikora S.A. Jones and Bartlett Publishers, 2008.
13. McCune JS Hatfield AJ, Leith PO, Ellis GK Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients. // *Support Care Cancer*. 2004. 12:454-462.
14. McCune JS Hatfield AJ, Blackburn AA, Leith PO, Livingston RB, Ellis GK. Potential of chemotherapy-herb interactions in adult cancer patients.// *Support Care Cancer*. - 2004. - 12(6):454-62.
15. Meijerman I Beijnen JH, Schellens JH. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction.// *Oncologist*. - 2006. - 11(7):742-52.
16. Meijers JM van Bokhorst-de van der Schueren MA, Schols JM, Soeters PB, Halfens RJ Defining malnutrition: mission or mission impossible?/ *Nutrition*. 2010. 26(4):432-44.
17. Mondello P Mian M, Aloisi C, Fama F, Mondello S, Pitini V. Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options // *Nutrition and Cancer*. - 2015. - 67(1), 12-26.
18. Rolfes R.S Pinna K, Whitney E. *Cancer and HIV Infection // Understanding Normal and Clinical Nutrition*. - [s.L.] : Wadsworth, 2009.
19. Y. Guigoz TheMini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature: what does it tell us? // *J Nutr Health Aging*. - 2006. - 10(6):466.
20. Z. Stanga *Cancer Treatment and Nutrition // Nutrition and Cancer* / yayan Halteren van H Jotoi A. European Society for Medical Oncology, 2014.



# BMS, immüno-onkoloji ile kanser tedavisinde liderliğe hazırlanıyor

İmmüno-onkolojide kullanıma giren yeni ilaçları ve devam eden klinik araştırmaları ile kanser tedavisinde her geçen gün adından daha fazla söz ettiren Bristol Myers Squibb (BMS), yeni nesil ilaçları ile onkolojide liderliğe hazırlanıyor.

Dünya'da oransal olarak Ar-Ge yatırımlarına en çok kaynak ayıran firmalardan birisi olan BMS'nin Türkiye yöneticileri ile yürüttükleri çalışmalar ve yeni dönem hedefleri ile ilgili kapsamlı bir söyleşi yaptık. Bizi İstanbul ofisinde ağırlayan BMS Türkiye Genel Müdürü Ahu Yazıcı ve Onkoloji Pazar Erişim Direktörü Bilgen Dölek, ONCOLife'ın sorularını yanıtladılar.

## **BMS olarak kurumsal vizyonunuz ve çalışmalarınızla ilgili bilgi verebilir misiniz?**

**Ahu Yazıcı:** BMS Türkiye olarak yirminci yılımızı geride bıraktık. Amaçlarımız arasında yenilikçi ilaçların hastalara ulaştırılması ilk sırada geliyor. Toplum sağlığını etkileyen kritik hastalık alanlarında çözümler üretmeye çalışıyoruz. Bu alanlardan bir tanesi de onkoloji; ama daha çok immüno-onkoloji. Yeni geliştirdiğimiz ilaçlarımızı Türkiye'de hastalara ulaştırmak için yoğun çaba sarf ediyoruz. Kurumsal olarak bünyemizde onkolojiyi sırasıyla viroloji, romatoid artrit ve hematoloji alanındaki

ürünlerimiz takip ediyor. Bu alanlar dışında genetik kökenli hastalıklar, nadir hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar için de geliştirdiğimiz ürünler var ve tüm bu alanlarda araştırmalarımız sürüyor. BMS olarak son yıllarda bir biofarma dönüşümü yaşıyoruz. Çalışma alanlarımıza nadir hastalıklar ve genetik hastalıklar da eklendi.



**Bristol-Myers Squibb**





# Bristol-Myers Squibb

BMS olarak en önemli odağımızı hastalarımız olarak tanımlıyoruz. Kurumsal sloganımız “Kimin için çalışıyorsunuz?” Tüm çalışanlarımız için bunun cevabı çok önemli. Konu kanser olunca yakınlarınız aileden birisi sizin ürettiğiniz ilaçların kullanıcısı olabiliyor bu da çok etkileyici, insan odağı çok yüksek olan bir şirket olduğumuza inanıyorum. Hastalarımız ve çalışanlarımız bizim için bir bütünün parçalarıdır.

**BMS olarak immüno-okoloji alanında yaptığınız araştırmalarla ilgili bilgi verebilir misiniz? Ar-Ge için yaptığınız yatırımlarla biliniyorsunuz. Bu alanda yeni gelişmeler var mı?**

**Ahu Yazıcı:** BMS immüno-onkolojiye adını veren kuruluştur. İlk kez bu kavramı geliştiren ve bu alandaki ilk ürünleri kullanıma sunan firmayız. Bu alanda adından çok bahsedilen ipilimumab etken maddeli ilacımız Türkiye’de de ruhsatlı bir ürün. Malign Melanom tedavisinde kullanıma giren ilk immüno-onkolojik ajandır.

Halen araştırmaları süren çok sayıda ürünümüz var ve bunlar 30’un üzerinde tümör tipinde deneniyor. Bu ilaçların kombinasyon tedavilerini araştırıyoruz. Dolayısıyla ağırlık verdiğimiz alan immüno onkoloji ile başlayan yenilikçi alanlardır. Ama sadece immüno onkoloji değil, diğer nadir hastalıklar ve genetik kökenli hastalıklarda da yatırımımız var. BMS bu özellikleri ile 2015 yılında Dünyada en yenilikçi 50 firma arasına girmiştir.

**Son dönemlerde onkoloji alanında BMS’nin ismini giderek daha çok duymaya başlıyoruz. Kurumsal olarak onkolojiye yönelik yeni bir stratejiniz mi var? Bu alandaki hedefleriniz ile ilgili bilgi verebilir misiniz?**

**Ahu Yazıcı:** İmmüno-onkolojinin kanser tedavisinde çığır açtığı her kesim tarafından kabul gören bir tespit. Tedavi uygulamalarında daha önce kemoterapi vardı, ardından sistemik tedaviler geldi ve sonra hedefe yönelik tedaviler çıktı. Şimdi ise İmmüno-onkoloji ile kişinin kendi bağışıklık sistemini kullanarak kanser hücrelerini yok etmek mümkün hale geliyor. Ipilimumab ile başlayan bir süreci şimdi yeni moleküller takip ediyor; bunu kombinasyonlar izleyecek.



İmmüno-onkoloji ile yakın gelecekte bazı kanser türlerinde kür elde etme imkanı olacak. Daha şimdiden uzayan genel sağ kalım artışından ve artmış yaşam kalitesinden bahsedebiliyoruz.

**Bilgen Dölek:** Bugüne kadar diğer hedefe yönelik tedavilerde dahil İmmüno-onkoloji ile sağlanan sağkalım eğrisi yakalanmadı, immüno-onkolojinin en güçlü çıkışlarından birisi ile ilgili bilgiler artıyor. Üçüncü yıl itibarıyla yaşayan hastaların onuncu yıla kadar bu yaşam eğrilerini devam ettirmeleri söz konusu. Bazı hasta grupları immüno terapiye çok iyi yanıt veriyor ve bunların yanıtı üçüncü yıldan itibaren stabil hale geliyor. Bu gruptaki hastaların çoğunluğunun hayatlarına devam ettiğini görüyoruz. Bu büyük bir başarıdır. Her yeni kombinasyonla ve her yeni molekülle bu çizgi (sağkalım eğrisi) daha da yukarıya doğru çıkacak.

Özellikle metastatik melanomlu, iki sıra veya daha fazla tedavi görmüş hasta grubunda her 4 hastadan biri tedavinin üçüncü yılında hayatını sürdürüyor. Yakın gelecekte hastalık alanı, tümör tipi ve yeni kombinasyonlarla ilgili artan sağ kalım oranları göreceğiz. Halen 30 tümör tipinde devam eden çalışmalar var ve bunların sonuçlarını kısa süre içinde almış olacağız.

**BMS’nin immüno-onkolojide adının bu kadar sık tekrarlanıyor olması kurumsal kimliğinizi ve algılanışınızı nasıl etkiliyor?**

**Ahu Yazıcı:** Aslında biz onkoloji ile doğmuş ve bu alanda yer etmiş bir firmayız. İmmüno-onkoloji

için de benzer bir durum söz konusu oldu. Bu alanda yerimizin giderek daha da belirginleşeceğini düşünüyoruz. Bizim için önemli olan daha fazla hastanın bu ilaçlara erişimini sağlayabilmek. En önemli hedefimiz daha fazla hastayı tedavi edebilmek ve ilacın bir çok ülkeye ulaşımını hızlandırmak.

**Bilgen Dölek:** BMS olarak alanında rakipsiz ve yenilikçi ürünler ile hastaların karşılanmamış medikal ihtiyaçlarına odaklanıyoruz. KML alanında, melanomda ve akciğer kanseri tedavisinde karşılanmamış ihtiyaçlara odaklanan bir stratejimiz var. Yapılan analizler BMS'inin yakın gelecekte dünyadaki onkoloji firmaları içinde ilk 5'te yer alacağını gösteriyor.

Kullanıma girecek yeni ilaçlarımızla bu alandaki yerimiz daha da pekişecek. BMS, özellikle AR-GE'de de yaptığı yatırımlarla ön plana çıkıyor. BMS'nin cirosuna baktığınızda dünyada tüm şirketler arasında ilk 20 şirket içerisinde olduğunu görüyoruz. Ama AR-GE yatırıma baktığınızda ilk 8 şirket arasında yer alıyor. İlaç firmaları içinde AR-GE'ye en çok kaynak ayıran firmalardan birisiyiz.

**Türkiye'de yürüttüğünüz çalışmalarla ilgili bilgi verebilir misiniz?**  
**Destek verdiğiniz sosyal sorumluluk projeleri var mı? Ne tür klinik çalışmalar yürütüyorsunuz?**

**Ahu Yazıcı:** Türkiye'de de yürüttüğümüz pek çok klinik çalışma var; buradaki amacımız zaman kaybetmeden hastalara ulaşmak. Bu amaçla onkoloji alanında yürütülen en büyük çalışmalardan birini yapıyoruz ve Türkiye'deki derneklerle pek çok alanda işbirliği yürütüyoruz. Uzmanlık dernekleri ve hasta derneklerinin yürüttüğü çalışmalara her türlü desteği sunmaya çalışıyoruz.

Yakın zaman önce 'Akciğer Kanserli Yol Haritası'nın lansmanını yaptık. Bu proje için Türkiye'de ilk kez 4 uzmanlık derneği bir araya geldi. Akciğer kanserini masaya yatırıp tanıdan tedaviye hastalar için neler yapılabileceği ile ilgili ortak bir proje yürütüldü. Bu proje

kapsamında Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, Türk Akciğer Kanserli Derneği, İmmüno-Onkoloji Derneği ve Türk Toraks Derneği ile işbirliği içerisinde 'Akciğer Kanserli Yol Haritası' geliştirildi. Burada öncelikli amaç, kanserin önlenmesi, erken teşhisi ve hastaların doğru tedaviye ulaşmasını sağlayarak yaşam şansını artırmaktır.

**Ahu Yazıcı:** BMS olarak klinik çalışmaların yaygınlaşmasını destekliyoruz. Öte yandan, kanser türleri ile ilgili farkındalığın artırılması için uzmanlık derneklerinin öncülüğünde üstümüze düşen her türlü sorumluluğu yerine getirmeye çalışıyoruz. Başta Kanserle Dans ve Pembe Hanım gibi pek çok hasta derneği ile işbirliği yapıyoruz. Anadolu'da onkoloji alanında çalışan 10 tane kanser odaklı hasta derneği var ve bunların hepsi ile işbirliği planlıyoruz.

Kanser dışında da pek çok farklı hastalık alanında uzman dernekleri ile işbirliklerimiz sürüyor. Hepatit B ile ilgili de bir yol haritası çalışması yapmıştık. Bunu başta Sağlık Bakanlığı olmak üzere SGK ve TBMM'ye de sunmuştuk. Yine benzer çalışmaları Hepatit C ve KLM alanında da gerçekleştirdik.

**Bilgen Dölek:** Kim olursa olsun, muhasebeden satış temsilcisine kadar tüm BMS çalışanlarının kendilerini bu sorumluluk duygusu içinde hissetmesi için özel projeler geliştiriyoruz. Tüm



çalışanlarımızın da hastalarımıza yaptığımız katkının farkına varmasını istiyoruz.

Hastalara yönelik yürüttüğümüz projelerin tüm çalışanlarımız tarafından şirket kimliğimizin bir parçası olarak algılanmasını istiyoruz. Kurumsal olarak etkili olabilecek her türlü sosyal sorumluluk projesinde yer almaya çalışıyoruz. Belediyelerle yaptığımız bir takım aktiviteler var, yine tüm sağlık kuruluşlarında kullanılan kişinin kendi deri muayenesini yapmasına yönelik çalışmalar var. 6-12 yaş çocukların güneşten ve cilt kanserinden korunması için farkındalık çalışmaları yürüttük. Bu amaçla Türkiye genelini

kapsayan afişler yapıyoruz, bilinçlendirmeyi sağlayan el broşürleri hazırlıyoruz. Bunların hepsinde uzmanlık derneklerinin katkı ve desteği ile yürüyoruz. Belediyelerle işbirliğinde eğitimler vererek kişilerin bu hastalıklardan korunması ve erken evre teşhisi için farkındalık yaratmaya çalışıyoruz.

**Türkiye uzun dönem hedefleriniz hakkında bilgi verebilir misiniz? Şirketinizi nasıl bir konumda görmeyi amaçlıyorsunuz?**

**Ahu Yazıcı:** BMS'nin en önemli hedeflerinden birisi mümkün olan en fazla hastaya tedavi

sunmaktır. Bu amaç doğrultusunda Sağlık Bakanlığı ve SGK ile ortak hareket ederek en etkili geri ödeme yöntemleri geliştirmeye çalışıyoruz. Bizim için önemli olan daha fazla hastaya ulaşabilmek ve hastaların yenilikçi tedavilerden yararlanabilmesini temin etmektir.

Türkiye'ye özel pek çok çalışma yapıyoruz, hasta odaklı projeler geliştiriyoruz. Erken erişim programlarını Türkiye'ye getirmeye çalışıyoruz. Klinik çalışma programlarını yaygınlaştırmaya çalışıyoruz. Türkiye koşullarına ve gerçeğine uygun çözümler üretmeyi hedefliyoruz. Bunun yanında dünyadan farklı uygulamaları alternatif geri ödeme yöntemlerini Türkiye'ye getirmek için de kendi global merkezimizle tartışıp yeni olanaklar yaratmaya çalışıyoruz. Uzun dönemde immüno-onkoloji bizim ana çalışma alanımız olacak.

Halen bu alanda 5 yeni ürünümüz var. Ancak çalışmaları süren 15 ürünümüz daha kullanıma girebilir. Bunlardan ne kadar fazlasını Türkiye'ye getirebilir ve hastalara sunabilirsek kendimizi o kadar başarılı hissedeceğiz. Global seviyede ise immüno-onkolojide dünya lideri olmayı hedefliyoruz. İki yıl önce immüno-onkoloji konuşulduğunda bunu ciddiye alan kişi sayısı o kadar azdı ki, ama bu konu bir sene önceki ASCO'da ana tartışma konusu haline geldi. Bir önceki yıl ciddiye alınmayan bir alan bir sonraki yıl en çok konuşulan tema haline geldi.







**Kanser ilaçları ile ilgili en önemli sorunlardan birisi maliyet etkililik konusu. Genel politika bir önceki yaygın tedaviye etki ve fiyat olarak eşdeğer olması. Ancak bu strateji daha etkili ilaçların geniş kitlelere ulaşmasında kimi zaman engel olabiliyor, siz nasıl bir strateji izliyorsunuz?**

**Bilgen Dölek:** Bu durum giderek değişiyor ve tabii Türkiye'nin şartları da değişiyor. Artık sağlık bütçesini en efektif kullanmak için ciddi arayışlar var. Biz de bu doğrultuda devlete en az yükü daha fazla sayıdaki hastaya erişmek için farklı çözüm modelleri sunmaya çalışıyoruz.

Standart tedaviyle karşılaştırmak yerine, uzamış sağ kalım ve

yaşam kalitesi arasındaki dengeyi koruyup alternatif modellerle birlikte hastanın doğru zamanda ilaca erişimini sağlamaya çalışıyoruz. Doğru hastayı seçebilirsiniz ama doğru zamanda hasta ilaca erişim sağlayamıyorsa aynı etkililiği sağlayamazsınız, dolayısıyla iki tane bileşen var; zaman ve doğru hasta kavramı. İkisi de maliyetle ilgili ve sonuçta performans sorgulanıyor.

Onkoloji gibi değişimin çok hızlı olduğu bir alanda ilaç ruhsatlandırma sürelerinin uzun olması hem bizim hem de hastalar için sorun olmaya devam

ediyor. Bu sorunların çözümü için hem bizim hem de kamunun çok ciddi çalışmaları var. Süreçlerin hızlanması hastalar gibi bizi de sevindiriyor.

Burada iki aşama var; ruhsatlandırma ve ilacın ruhsattan sonra geri ödeme sistemine girmesi. Her iki sürecin gecikmesi aslında hastanın ilaçtan faydalanmasını engelliyor. SGK'da farklı ödeme modellerini değerlendiren yeni bir yapılanma söz konusu. SGK'nın önümüzdeki günlerde mevcut sorunların çözümü için yaptığı çalışmaların sonuçlarını da görüyor olacağız.



**Bristol-Myers Squibb**

## Işıl Özer, Pfizer Avrupa ve Afrika-Orta Doğu Global Yerleşik Ürünler ve Onkoloji Dış İletişim Lideri oldu!

Daha önce Pfizer Türkiye ve Pfizer EURIT'te (Doğu Avrupa, Rusya, Hindistan, Türkiye) Bölgesel İletişim Müdürü olarak görev yapan Işıl Özer, Pfizer Avrupa ve Afrika-Orta Doğu'da çeşitli görevlerde bulunduktan sonra Global Yerleşik Ürünler (GEP) ve Onkoloji Dış İletişim Lideri olarak atandı.



Işıl Özer, yeni görevi kapsamında ürün iletişimi, kriz yönetimi, ülke içi iletişim danışmanlığı ve kurumsal itibar projelerinin bölgesel çapta desteklenmesinden sorumlu olacak. Lisans eğitimini Bilkent Üniversitesi'nde, işletme yüksek lisansını ise Boğaziçi

Üniversitesi'nde tamamlayan Işıl Özer, Dış İletişim Lideri olarak atanmasından önce Pfizer Avrupa ve Afrika-Orta Doğu Kıdemli İletişim Müdürü olarak çalışıyordu. Pfizer çatısı altında hem Türkiye hem de bölgesel deneyimi bulunan Özer, stratejik iletişim danışmanlığı

konusunda uzman. 2011 yılında, Pfizer ailesine Türkiye Kurumsal İletişim Proje Yöneticisi olarak katılan Özer, bu pozisyonda görev yaptığı iki yıl boyunca iç iletişimden lider iletişimine, portföy iletişiminden kriz yönetimine birçok alanda sorumluluk aldı.

## Boehringer Ingelheim Onkoloji Birim Müdürlüğü'ne Nilüfer Dayangaç atandı

İlaç sektöründe 13 yılı aşkın tecrübeye sahip olan Nilüfer Dayangaç, Boehringer Ingelheim ailesine katıldı. Alman ilaç şirketi Boehringer Ingelheim Onkoloji Birim Müdürlüğü'ne atanan Dr. Nilüfer Dayangaç, META Onkoloji Birim Müdürü Sherif Khattab'a bağlı olarak çalışacak.



Kariyerine Ocak 2001 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Araştırma Laboratuvar Şefi olarak başlayan Dr. Dayangaç, sırasıyla Bilim İlaç ve Novartis İlaç'ta iş geliştirme müdürlüğünden kıdemli ürün müdürlüğüne kadar pek çok

pozisyonda görev aldı. 2016 yılı itibari ile Boehringer Ingelheim Onkoloji Birim Müdürü görevini üstlenecek Dayangaç'ın Boehringer Ingelheim Türkiye ailesine katılmasıyla ilgili şirketin Genel Müdürü Roland Stehlin şunları

söyledi: "İlaç sektöründe 13 yılı aşkın tecrübeye sahip olan Nilüfer Dayangaç'ın Boehringer Ingelheim ailesine katılmasından büyük sevinç duyuyoruz. Dayangaç'ın, onkoloji birimini daha ileriye götüreceğine yürekten inanıyoruz."

# Savunma hücreleri kanseri yenecek!

**Merck-Pfizer işbirliğinde geliştirilen, FDA onayı ile hızlanan immünoterapi araştırması, son 50 yılın en önemli buluşu olarak değerlendiriliyor. Her iki firma ortaklaşa olarak 20 klinik çalışma yürütüyor.**

Hedefe yönelik tedavilerin de üstünde, kişinin savunma hücrelerinin harekete geçirilerek kanserin tedavi edilmesinin hedeflendiğini açıklayan Merck Global Onkoloji Başkanı Andrew Schiermeier, şu saptamalarda bulundu: “Cilt, baş-boyun ve kolon kanserinde çığır açacak tedaviler üzerinde çalışıyoruz ve çok heyecanlıyız. Merck olarak geliştirdiğimiz ‘anti PdL1 molekülü’ ile ilk defa kendi bağışıklık sistemimizden faydalanarak kanseri tedavi edeceğiz.”

Geçtiğimiz günlerde Türkiye’ye gelerek, yeni geliştirilen kanser tedavilerine yönelik araştırmaların masaya yatırıldığı ve paylaşıldığı bir toplantıya katılan Andrew Schiermeier, “Merck olarak yeni geliştirdiğimiz anti pdL1 molekülü hakikaten bizi çok heyecanlandırıyor. Çünkü 20

## MERCK

yıldır bu konuda araştırmalar yapıyor olmasına rağmen ilk defa kendi bağışıklık sistemimizden yararlanarak kanserle mücadele etme yolunda bir adım atmış bulunuyoruz. Pfizer’in de geliştirdiği, benzer ama bizimkiyle aynı olmayan çeşitli molekülleri var. Bu sektördeki, bu alandaki rekabetin ne kadar yoğun olduğunu göz önünde bulundurarak 2014 yılının Eylül ayında alınan bir karar ile bu konuda stratejik bir işbirliği yapmaya karar verdik. Bu kararı vermemizdeki temel nedenlerden biri de Pfizer’in de bizimle aynı felsefeye sahip olmasıydı. Her iki tarafta hastalar üzerinde en iyi etkiyi yaratabilecek ilaçlar geliştirmek istiyor” diye konuştu.

### En güçlü silah bağışıklık sistemi ile kanseri tedavisi!

Üzerinde çalışılan 20 klinik araştırma olduğunu belirten Schiermeier, yeni tedavilerle ilgili şu bilgileri verdi: “Mevcut tedaviler kemoterapi odaklı. Kanser durduruyor ama geçici bir süre. Kanser hücresi mutasyona uğrayarak tekrar ortaya çıkıyor. Üzerinde çalıştığımız tedavilerde ise ilk defa kanser hücreleriyle mücadeleyi kendi hücrelerimizle

yapacağız. İnsanın bağışıklık sistemi aslında vücutta olmaması gereken yabancı hücrelerle mücadele etme konusunda çok güçlü. Bu tedavinin özelliği, bağışıklık sisteminin gücünden faydalanılması ve bu bizim elimizdeki en güçlü silah.”

### Türkiye, Merck için ITC Bölge Merkezi!

Gelecek yıl 350. yılını kutlamaya hazırlanan dünyanın eski ilaç ve kimya şirketi Merck, onkoloji alanında son 50 yılın en önemli buluşuna imza atmaya hazırlanırken, Türkiye Genel Müdürü Şehram Zayer, Türkiye’nin de Merck için çok önemli bir konuma sahip olduğunu altını çizdi. Inter Continental Bölgesi olarak adlandırılan 69 ülkenin Türkiye’den yönetildiğini vurgulayan Zayer, şu bilgileri verdi: “Merck olarak, ilaç ve kimya sektöründe orta ölçekli bir oyuncuysen bugün yaşam bilimleri, sağlık hizmetleri ve performans malzemeleri dediğimiz yüksek performanslı kimyasallarda faaliyet gösteren global bir şirketiz. Ar-Ge bütçemiz 1.8 milyar Euro. Türkiye’de onkoloji, nöroloji, fertilité ve büyüme hormonu gibi niş alanlarda varız. İlk etapta Türkiye’de klinik çalışmalar üzerine yatırım yapıyoruz. Bu da bilimsel çalışmaların Türkiye’ye yayılması ve gelişmesi için çok güzel bir araçtır.”





# CHMP, Servier'in yeni ürününü tavsiye etti

**Avrupa İlaç Kurumunun Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesi (CHMP), metastatik kolorektal kanser tedavisi için Servier'in trifluridin ve tipirasil etken maddeli yeni ürününü tavsiye etti. Trifluridin ve tipirasil, Avrupa Komisyonundan nihai onay aldıktan sonra, floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan temelli kemoterapiler, anti-VEGF ajanlar ve anti-EGFR ajanlar gibi mevcut tedaviler ile daha önce tedavi edilmiş ya da bu tedavilere aday kabul edilmemiş metastatik kolorektal kanserli erişkinlerin tedavisi için endike olacak.**

Scrip Pharma Intelligence'ta yer alan habere göre, trifluridin ve tipirasil etken maddeli yeni ürün, Mart 2014'de Japonya'da ve Eylül 2015'de ABD'de onaylanmasının ardından 2015'te 82 milyon dolar ciro getirisi sağladı. Trifluridin ve tipirasil, daha önce onay alan Bayer'in Stivarga (regorafenib) ürününe karşı yarışacak. Stivarga, Ağustos 2013'de AB'de ve Eylül 2012'de ABD'de onaylandı.

Datamonitor Healthcare analisti Dominique Fontanilla, Lonsurf'un (trifluridin ve tipirasil) metastatik kolorektal kanser için üçüncü ve dördüncü basamak tedavi ortamlarında onaylanmasının ilacın kullanımını daha az sayıda hasta için sınırladığını belirtiyor, ancak bunların hala yüksek karşılanmamış ihtiyaçların bulunduğu tedavi ortamları olduğunu da ekliyor.



Servier Onkoloji İş Geliştirme Direktörü ve Başkanı Patrick Therasse, bu olumlu görüşün Servier'in solid tümörler alanına girişine damgasını vurduğunu belirterek şu saptamada bulunuyor: "Standart tedavilere yanıt vermeyen metastatik kolorektal kanser hastalarının şu an tedavi seçenekleri sınırlıdır. Genel sağkalımı uzatmaya yardımcı olabilecek bir oral tedavinin bulunması, hastalar için önemli bir avantaj olacaktır."

**Haberler Taiho için de olumlu** Servier, geçen Haziranda Taiho'ya (Otsuka'nın bölümü), ürünün Avrupa ve diğer bazı bölgelerde

pazarlama hakları için ön ödeme ve Avrupa onayı hakediş ödemesi olarak 130 milyon dolar ödemeyi kabul etti. Taiho, ürünün ABD, Kanada, Meksika ve Japonya'daki haklarının yanı sıra üretim ve tedarik haklarını elinde tutuyor.

Bu olumlu görüş, daha önce tedavi edilmiş metastatik kolorektal kanseri olan 800 hastada ilacın artı en iyi destekleyici bakım ile plasebo artı en iyi destekleyici bakımın karşılaştırıldığı Faz III Resource çalışmasından elde edilen verilere dayanıyor. Bu çalışma, genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme birincil sonlanım noktasını karşılamış ve ölüm riskinde en iyi destekleyici bakıma kıyasla %32 azalma (HR = 0.68; %95 GA: 0.58 ila 0.81, p <0.001) ve medyan genel sağkalımda 1.8 aylık bir iyileşme göstermişti. Medyan genel sağkalım, bu ilaç için 7.1 aya kıyasla plasebo için 5.3 ay olmuştu. Henüz Türkiye'de onaylanmamış olan ilacın en sık görülen yan etkileri nötropeni, bulantı, bitkinlik, anemi ve lökopeni olarak açıklandı.

**Kaynak:** Scrip Pharma Intelligence.  
<http://goo.gl/u2LXro>



# Novartis Onkoloji yenilikçi ve kişiye özel tedavilere odaklanacak

**Novartis Onkoloji'nin hedefe yönelik araştırmalar yaparak tıp çevreleriyle verimli iş birlikleri kurduğunu ve yenilikçi çözüm seçeneklerine odaklandığını söyleyen Novartis Onkoloji Medikal Direktörü Diyar Akkaynak, bu stratejiyle tedaviyi kişiye özel hale getirmeyi amaçladıklarını belirtiyor. Türkiye'de yürüttükleri çalışmalarla ilgili sorularımızı yanıtlayan Diyar Akkaynak, gelecek dönem projeleri ile ilgili kapsamlı bilgiler verdi.**

● Novartis Onkoloji, kendisini kanserle mücadelede nasıl konumlandırıyor? Topluma yönelik hedefleriniz, vizyonunuz ve çalışma ilkeleriniz nelerdir?

**Diyar Akkaynak:** Onkolojide modern yaklaşımların benimsenmesinden önce, kanserin ana tedavi yaklaşımı kitlesel odaklanma temeline dayanıyordu. "Tüm ihtiyaçları karşılayacak tek çözüm" temelindeki bu yaklaşımda hastaların kendilerine özgü genotipleri gözardı edilebiliyordu. Dolayısıyla kullanılan ilaçların

ancak yarısı tedaviye beklenen katkıyı yapıyordu. Teknoloji sayesinde artık hastaların genleri ve proteinleri üzerinde geçmişte yapamadığımız ölçülerde analizler yapabiliyoruz. Geliştirdiğimiz ilaçlar da bu analizlerden alınan bilgiler ışığında tedavilere daha yüksek oranda olumlu yanıt verecek hale getirilebiliyor. Novartis Onkoloji'de bizim yaklaşımımızı da bu doğrultuda özetleyebilirim.

Özellikle belirtmek isterim ki, odağımızı kanser türleri arasındaki yaygınlık oranına göre belirlemiyoruz. Bizim için en yaygın tür de, en nadir görülen tür de aynı öneme sahip. Stratejimizi; hedefe yönelik araştırmalar yaparak tıp çevreleriyle verimli iş birlikleri kurmak ve hastalardan aldığımız ilhamla yeni çözümler tasarlamak olarak özetleyebilirim.

Bu stratejiyle hedeflediğimiz amaç, tedaviyi kişiye özel hale getirmek. Zamanla yarışılan kanserle mücadele sürecinde; hasta kitlesinin doğru tanımlanması, ilaçlarımıza



erişimin önündeki hız bariyerlerinin kaldırılması ve kişiselleştirilmiş çözümlerin sunulması ana faaliyet alanlarımızı oluşturuyor. Kanser tedavisi çalışma şeklini tamamen değiştirerek, tümör hücresi yerine hastanın bağışıklık sistemini hedefleyen yeni bir yaklaşım ile hastalığın tedavi edilmesini amaçlayan immünoterapi alanında da çalışmalarımızı sürdürüyoruz. Söz konusu çalışmaları Pennsylvania Üniversitesi iş birliğiyle yürütüyor ve sonuçları uluslararası kongrelerde tıp camiasıyla paylaşıyoruz.

Odaklandığımız endikasyonlar arasında Meme Kanseri, KML, Talasemi, Melanoma, Akciğer Kanseri, Lenfoma, Polisitemia Vera, Cushing Hastalığı, Akromegali ve P-Net yer alıyor. Odaklandığımız alanlardan biri de geliştirilmekte olan CAR (Kimerik Antijen Reseptör) tedavisi. CAR tedavisini kısaca hastanın



T-lenfosit hücrelerinin, tümör hücrelerini tanıyacak ve yok edecek şekilde genetik mühendislikle farklılaştırıldığı kişiselleştirilmiş bir tedavi olarak tanımlayabiliriz.

● **Türkiye’de kullanımda olan yeni nesil ilaçlarınız nelerdir?**

**Diğer Akkaynak:** Novartis Onkoloji olarak, son on yıllık süreçte dünya genelinde hastaların karşılanmamış tıbbi ihtiyaçlarını karşılayan ve mevcut uygulamaları değiştiren sekiz ilaç ve tedavi geliştirerek tüm dünyada 5 milyon üzerinde hastaya temas ettik. Bu ilaçlar arasında Zometa, Glivec, Exjade, Tassigna ve Afinitor yer alıyor. Aynı sıra geçtiğimiz yıl GSK onkoloji portföyünü satın alarak, yedi adet ruhsatlı ürünü de portföyümüze kattık. Bu ürünler arasında Votrient® (pazopanib), Tykerb® (lapatinib), Tafinlar® (dabrafenib), Revolade® (eltrombopag), Arzerra® (ofatumumab), Hycamtin® (topotekan) ve Zofran® (ondansetron) yer alıyor. Bu alımla birlikte hem sektörümüzdeki en geniş çözüm portföylerinden birine sahip olduk hem de daha fazla hastaya erişme imkânı elde ettik.

Gururla belirtmek isterim ki, Novartis Onkoloji olarak daha fazla hastaya tedavi sunmak amacıyla, 25.000’in üzerinde hastanın dahil edilmesinin planlandığı onkoloji

alanında en büyükler arasında yer alan klinik geliştirme programına sahibiz. Yaklaşık 340 etkin küresel çalışmadan oluşan bu programı önümüzdeki dönemlerde daha da geliştirerek, genişletmek temel hedeflerimiz arasında yer alıyor.

● **Yakın zamanda kullanıma girecek yeni ürünleriniz var mı?**

**Diğer Akkaynak:** Kanser biyolojisinde kilit moleküler yolları hedef alan, geliştirme süreci devam eden 28 yeni molekülümüz bulunuyor. Bu moleküllerden biri olan PKC412 (midostaurin) adlı araştırma ürünümüze geçtiğimiz günlerde (FDA) Amerikan ilaç dairesi yetişkinlerde yeni teşhis edilmiş AML (Akut Miyeloid Lösemi) hastalığı için “Breakthrough Therapy” niteliği verdi.

Son dönemin onkoloji alanındaki en gündemde konusu immuno-onkoloji alanına bakarsak; şu an şirketimizin immuno-onkoloji portfolyosu içerisinde checkpoint inhibitörleri, kimerik antijen reseptörü T-cell (CART) teknolojisi, miyeloid hücre hedefleyen ajanlarla, T-cell stimüle eden faktör IL-15, STING agonistleri ve adenozin reseptör antagonistleri ve tümör mikroortamında immunosupresyonu yok eden

TGF-beta bloke eden antibodiler yer alıyor. Bu noktada belirtmek isterim ki, misyonumuz hep aynı: “Kanser ve hedeflenen hastalıklarla mücadele eden insanlar için tedavi sonuçlarını dönüştürmek”. Her yıl, yeni Ar-Ge çalışmalarıyla misyonumuzu hayata geçirme konusunda yolumuza emin adımlarla devam ediyoruz.

Yenilikçi ilaçları keşfetme ve geliştirme tutkusunu ülkemizde Faz 1 den Faz 4’e kadar tüm aşamalarında gerçekleştirdiğimiz klinik çalışmalarla sahip çıkarken, pratik çözümler ve yeni tedaviler bulmak için var gücümüzle çalışmayı sürdürüyoruz. Aynı zamanda bugüne kadar mevcut tıbbi ürünlerle tedavisi başarısız olmuş hastalara, insani gerekçelerle ilaç sağlayarak, bakanlığımızca onaylı erken erişim programlarına katkı sağlamaya devam ediyoruz. Bu sayede bu zamana kadar 700’den fazla kanser hastasına ücretsiz ilaç sağlama fırsatı yakaladık.

Tüm bunların ışığında Novartis Onkoloji olarak, kanser ve ilişkili hastalıkları olan hastaların hayatlarını değiştirebilmek için yenilikçi ilaçlar keşfetme ve geliştirme tutkusuyla çalıştığımızı belirtmek isterim. Bu misyonumuz doğrultusunda, hastaların tedavisini geliştirmek üzere yeni tedaviler ve pratik çözümler bulmak için tüm gücümüzle çalışıyor ve onkoloji alanında fark yaratarak faaliyetlerimizi sürdürüyoruz.

**Referanslar:**

1. *Novartis drug PKC412 (midostaurin) receives Breakthrough Therapy designation from the FDA for newly-diagnosed FLT3-mutated AML.* <https://goo.gl/FNvFqH>
2. *Novartis continues to grow immuno-oncology pipeline through collaboration and licensing agreement with Surface Oncology.* <https://goo.gl/Flv2lZ>







## 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

Yasama  
daha fazla zaman...

  
**CAELYX®**  
(pegile lipozomal doksorubisin hidroklorür)

Daha uzun  
Sağkalım

**CAELYX® ile  
rekürren over kanseri  
tedavisinde:**

## Uzamış sağkalım

## Artmış tolerabilite™

### Kullanım kolaylığı™

Daha AZ Alopesi

*Fluctuations in time.*

**CAELYX Kasa Propektüs Bilgisi:**[illegible]

Don't miss it!