

Covid-19 ve Kanser

Metehan KARATAŞ, Matem TUNÇDEMİR

Öz

2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve koronavirüs ailesinin yeni üyesi olan SARS-CoV-2 kısa sürede tüm dünyaya yayılmış ve pandemi ilan edilmesine neden olmuş bir virüstür. Covid-19 olarak adlandırılan bu hastalık kronik rahatsızlığı bulunan ve yaşı 65 üzeri olan bireylerde ölüm riskini arttırmaktadır. Covid-19'un patogeneğinde ölümü tetikleyen en ciddi mekanizmaların başında oluşturduğu sitokin fırtınası gelmektedir. Günümüzde hastalığa karşı aşı veya bu mekanizmaları düzenleyecek bir ilaç araştırmaları devam etse de ne yazık ki henüz net bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hızlı yayılması ve vaka sayılarındaki artış sağlık sektöründe büyük bir yoğunluğa neden olduğu için Covid-19 tanısı konmayan fakat kanser gibi ciddi rahatsızlıkları olan bireylerin enfekte olma riskini azaltmaya yönelik kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu derlemede Covid-19'un kökenini, patolojisini, neden mortalitesinin belirli durumlarda yüksek olduğunun yanı sıra bu hastalığın kanser hastalarına olan etkisi, Covid-19 tanısı konulan kanser hastalarının tedavisindeki komplikasyonlar ve kanser tedavisinde kullanılan inhibitörlerin Covid-19 üzerine etkisini kapsayan tedavi biçimlerini içeren kılavuz ve çalışmalar tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Covid-19, Kanser, Sitokin, ACE2

Covid-19 and Cancer

Abstract

SARS-CoV-2, the new member of the coronavirus family, is a virus that emerged in Wuhan, China in December 2019 and caused a pandemic all over the world. This disease, called Covid-19, increases the risk of death in individuals over 65 years of age and with chronic diseases. Cytokine Storm is one of the most serious mechanisms that trigger death in the pathogenesis of Covid-19. Although studies are ongoing for a vaccine against this disease or a drug that will affect its pathogenesis, an effective treatment method has not been found. The rapid spread of the virus and the increase in the number of cases have caused a problems in the health sector, and guidelines have been published to reduce the risk of infection of individuals who have not been diagnosed with Covid-19 but have serious illnesses such as cancer. In this review, we will discuss the origin and pathology of Covid-19, why its mortality is higher in certain situations, as well as the effect of this disease on the life of cancer patients, complications in cancer patients diagnosed with Covid-19, the effect of inhibitors used in cancer treatment on Covid-19 and lastly guidelines and studies will be discussed for cancer patients in global pandemic.

Keywords: SARS-CoV-2, Covid-19, Cancer, Cytokine, ACE2

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji AD.

Yazışma Adresi: Metehan KARATAŞ, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. e-posta: metehankaratas9@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-2760-2445.

Geliş Tarihi: 4 Ekim 2020 Kabul Tarihi: 4 Şubat 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i1001

Koronavirüs Ailesi ve Covid-19

Koronavirüs (CoV) elektron mikroskobu altında 60 nm ile 140 nm arasında adeta bir taç görünümüne sahip olan sivri uçlardan oluşan zarflı pozitif polariteli (sens) RNA virüs ailesidir. Koronavirüs, bilinen tüm RNA virüsleri arasında en büyük genoma (26.4-31.7 kb) sahiptir, G + C içeriği %32 ile %43 arasında değişmekte olan bu virüs ailesi temel olarak alfa, beta ve gama olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu aile içerisinde yer alan NL63 (alfa koronavirüs), 229E (alfa koronavirüs), HKU1(beta koronavirüs) ve OC43 (beta koronavirüs) koronavirüsleri insanlar için bilinen, genellikle hafif solunum yolu hastalığına neden olan virüslerdir. Bu virüsler taşıyıcı olarak genellikle kuş, yarasa, yılan gibi hayvanlarda bulunsa da daha sonra bunların evrim geçirerek insanları da enfekte ettiği bildirilmiştir.

Koronavirüs ailesindeki bu çeşitlilik 3 ana nedenden kaynaklanmaktadır. İlk neden, koronavirüslerin RNA'ya bağımlı olan RNA polimeraz enziminin kararsızlığı ki bu da meydana gelecek mutasyon oranını 1000 ile 10000 kat arasında yükseltmektedir. İkinci neden, koronavirüslerin RNA replikasyonu mekanizma sırasında meydana gelen özel şablon (template) değişimleri rastgele bir şekilde gerçekleşmesi sonucu sahip olduğu yüksek bir homolog RNA rekombinasyon frekansı bu çeşitliliğe katkıda bulunmaktadır. Son olarak, bu virüsler bahsedildiği gibi büyük genomlara sahip oldukları için genetik değişikliklere daha açık olması söz konusudur. Bu 3 temel özellik sadece koronavirüslerin yeni suş ve genotiplerin oluşumunu değil aynı zamanda virüslerin yeni konakçılar ve ekolojik nişlere uyum sağlama özelliğini ortaya çıkararak, konakçı olarak yerleşebildiği yeni türler içerisinde de büyük salgınlara neden olmuştur. Bunun son üç örneği insanlarda ortaya çıkan MERS-CoV, SARS-CoV ve günümüzdeki en büyük salgını oluşturan SARS-CoV-2'dir (1-2). SARS-CoV-2, beta koronavirüs ailesinin bir üyesidir (1-3)

Yeni tip Koronavirüs Hastalığı (Covid-19), Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık ayının sonlarında ortaya çıkan, solunum yolu hastalıkları semptomları sergileyen ve 13 Ocak 2020'de tanımlanıp Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmesine yol açan bir virüs tipidir. Bu yeni virüs tipinin oluşturduğu hastalığa ait semptomlar arasında en sık ateş, öksürük ve nefes darlığı görülse de patolojisi şiddetli vakalarda, ağır solunum yetmezliği, zatürre, böbrek yetmezliği sonucu ölümler meydana gelmektedir (4). Vakaların şiddeti, hastanın ciddi kronik tıbbi rahatsızlık durumu (kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, kanser gibi) yaşı (özellikle 65 yaş ve üzeri) ve hastanın bağışıklık sistemiyle ilişkilendirilmiştir. Covid-19'un insanlara direkt etkisi dışında, toplumsal açıdan bakılırsa ülkelerin pandemi sırasında ve/veya sonrasında oluşan psikolojik, duygusal ve klinik hastaların yoğunluğu ile birlikte ülke ekonomisi ile sağlık sistemlerinin çöküşüyle başka çeşitli sorunlara yol açması öngörülmektedir (5). WHO günümüze kadar (Eylül 24, 2020) yaklaşık 31.664.104 vaka tespit ederken, bunlar içerisinde ölen vaka sayısı 972.221 olarak bildirilmiştir (6). Hastalık için hiçbir kesin tedavi yöntemi bulunmasa da en uygun tedavi rejiminin bulunması için çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemede Covid-19 hastalığına sebep olan SARS-CoV-2 virüsünün orijini, hastalığın patogenezi ve dünyadaki kanser hastalarına olan etkisi, gerçekleştirilen politikalar ve çalışmalar bahsedilecektir.

Koronavirüs Ailesinin Moleküler Özellikleri

Koronavirüsler iki ana yapısal protein olan Spike (S) ve Membran (M) glikoproteinleri ile birlikte birkaç protein (yapısal, yapısal olmayan ve aksesuar) içerirler. Koronavirüs zarında bulunan diğer viral proteinlerden en çok bulunan yapısal protein M glikoproteinidir. M proteini, membranın çift tabakalı yapısını üç kez kaplayarak amino (NH₂)-terminal bölgeyi virüsün dışarısında bırakır ve viron

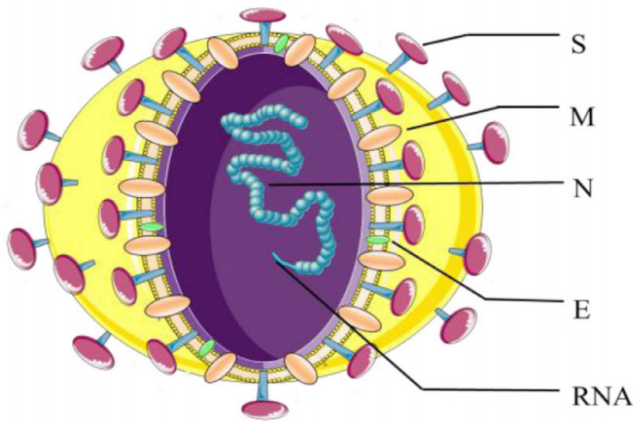
içerisinde uzun bir karboksil (COOH) terminali (sitoplazmik bölge) oluşturur. Spike (S) protein ise tip 1 membran glikoprotein olup peplomerlerin (kapsid veya zarf) oluşmasını sağlamaktadır. Hatta viral proteinler arasında S proteinini, nötralize edici antikörlerin ana indükleyicisi görevini üstlenmektedir. Zarf proteinlerinin arasında koronaviral membran oluşumu ve yapısını belirleyen muhtemel bir moleküler etkileşimin olduğu öne sürülmüştür. M proteini, S proteinine ihtiyaç duymadan virüs partiküllerinin hücre içinde oluşumunda baskın bir görev almaktadır (7).

Spike ve Membran dışında 75 ila 84 amino asit (aa) içeren ve virüsün konak hücreye girişini, virüs kararlılığı ile tomurcuklanması gibi rollerde görev alan bir zarf proteini (E) bulunmaktadır. Bu E proteini esas olarak enfekte edilen hücrelerin ERGIC (Endoplazmik retikulum ile Golgi Aygıtının arasındaki kısım) bölgesinde bulunmaktadır. SARS-CoV-2'nin zarf proteininin 75 aa uzunluğu olan SARS-

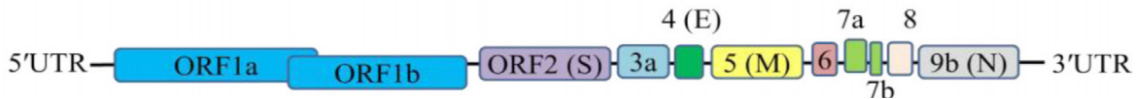
CoV-2, 3 önemli bölgeye sahiptir. Bunlar; 7-9 hidrofilik bölge içeren N-terminal bölgesi, lösin/izolösin/valince (hidrofobik) zengin 29 aa kalıntısı içeren transmembran bölgesi (TMD) ve hidrofilik bir C-terminal bölgesidir (8). SARS-CoV-2 genomu iki translasyona uğramamış bölge (UTR) içermektedir. Bunlar 5' şapka yapısı ile 3' poly-A kuyruğu ve poliprotein kodlayan tek bir açık okuma çerçevesidir (ORF).

SARS-Cov-2 genomu 5' yönünden 3' yönüne doğru viral replikaz (ORF 1a ve ORF 1b), yapısal proteinler [Spike (S), Envelope (E), Membran (M), Nükleokapsid (N)] şeklinde sıralanmakla birlikte bu yapısal proteinler içerisinde ORF 3a,7 ve 8 gibi aksesuar protein genleri de bulunmaktadır (Şekil 1). Koronavirüslerin genomunda, ORF1a ve ORF1b geni, 16 yapısal olmayan proteini (nsps) kodlarken, genel genomun yaklaşık üçte ikisini kaplar, geri kalan üçte biri ise aksesuar proteinleri ve yapısal proteinleri kodlar (9).

A.



B.



Şekil 1. (A) SARS-CoV-2 yapısı ve (B) genomu (10).

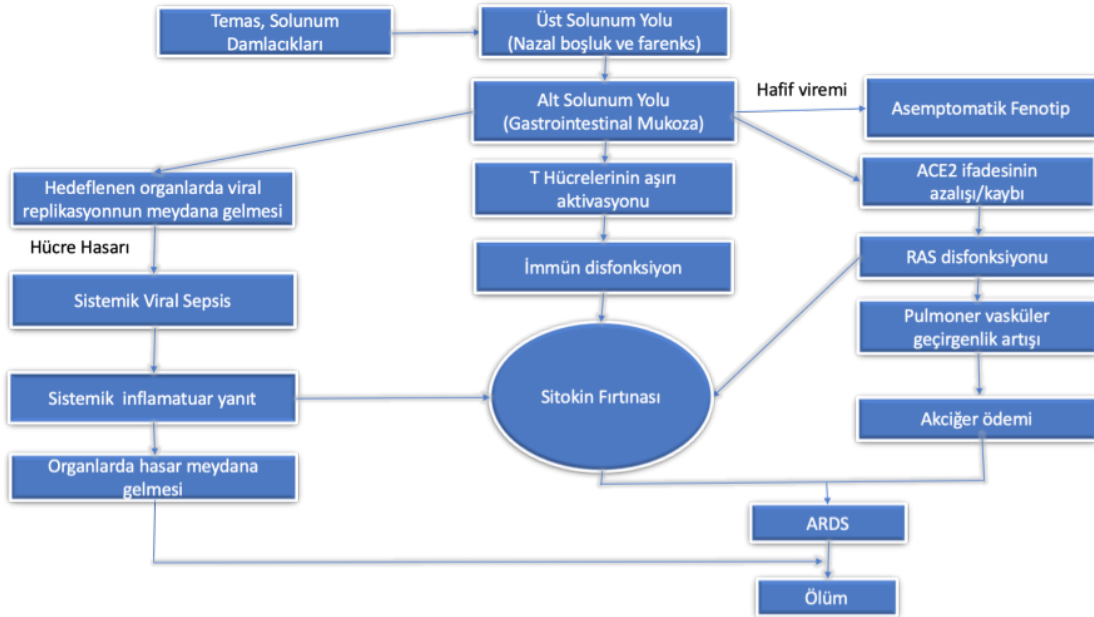
Covid-19 Patogenezi ve İmmün Yanıtı

SARS-CoV-2'nin genetik sekansı, SARS-CoV'ye %70 benzerdir ve SARS-CoV-2, insanları enfekte etmek için SARS-CoV ile aynı hücre giriş reseptörünü (ACE2) kullanabilir. Farklı enfeksiyon bölgelerinin oluşmasının nedeni yüzey glikoproteini olan Spike (S)'ın insan alt solunum yollarındaki başlıca reseptörler olan dipeptidil peptidaz 4 (DDP4) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) varlığı ile ilişkilidir. Fakat S proteini bakımından daha fazla farklılıklara sahiptirler. S proteini ile ACE2 reseptörünün insana özgü etkileşimi oldukça önemlidir çünkü insan hücresine adapte olan bir SARS-CoV bir fareyi az veya hiç enfekte etmemektedir. SARS-CoV-2'nin moleküler evrimi yarası virüsünün, S glikoproteininin reseptör bağlanması için gerekli olan kısmını kesin olarak mutasyona uğratarak insanları enfekte edecek şekilde evrimleştiğini göstermektedir. SARS-CoV-2 insan ACE2 reseptörüne SARS-CoV'a göre 10-20 kat daha yüksek ilgi ile bağlanarak bulaş riskini yüksek seviyeye taşımaktadır (10-11).

SARS-CoV-2 solunum damlacıkları, temas yoluyla bulaşmaktadır. İlk viral replikasyon

üst solunum yolunda (nazal boşluk ve farenks) meydana gelmektedir. Ardından alt solunum yoluyla mide-bağırsak mukozasında daha fazla çoğalarak hafif bir viremiye yol açtığı gözlemlenmektedir. Bu noktada enfeksiyon tespiti oldukça zordur çünkü asemptomatik bir durum söz konusudur. Fakat bazı hastalar ishal, böbrek yetmezliği, karaciğer ve kalp hasarı gibi solunumdan bağımsız organları içeren semptomlar da sergileyebilmektedir. S proteinin bağlandığı ACE2 reseptörleri bronş, nazal mukoza, akciğer, kalp, özofagus, mide, böbrek, mesane ve ileumda oldukça yüksek seviyede ifade edilmekte olup tüm organları SARS-CoV-2'ye karşı savunmasız kılmaktadır (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2'nin testis dokularında da bir patogenezi saptanmış olup genç hastalarda doğurganlık konusunda problemlere yol açabileceğine dair endişelerini dile getirmişlerdir (13). SARS-CoV-2 için genel patogenezi şekil 2'te gösterilmektedir.

Tedavi için SARS-CoV-2'nin hücre yüzeyine tutunmasını engelleyecek inhibitörler tasarlanıp geliştirilmesi devam etmekte olup bu alanda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 2. SARS-CoV-2 patogenezi (12).

Sitokin Fırtınası

Sitokinlerin, viral enfeksiyon halinde immünopatolojide önemli rol aldığı saptanmıştır. Viral enfeksiyona karşı hızlı ve koordinasyonu güzel sağlanan doğal bağışıklık yanıtı savunmanın ilk aşamasını oluşturmaktadır. Fakat bu mekanizmada meydana gelen düzensiz ve yüksek bağışıklık yanıtları insan vücudunda immün hasarlara neden olabilmektedir. Vücudumuzda bulunan doğal immün yanıt için en önemli 3 sitokin *interlökin 1 (IL-1)*, *IL-6* ve *TNF-a*'dır (14). SARS-CoV-2 alveolar epitel hücrelerine giriş yaptıktan sonra hızla çoğalır ve bağışıklık sisteminde güçlü tepkimeleri tetikleyerek sitokin fırtınası sendromları ve pulmoner doku hasarına yol açar (15).

Güncel veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonunun da sitokin fırtınası olarak adlandırdığımız kontrolsüz bağışıklık tepkisi üretimine yol açtığını bildirmektedir. Sitokin fırtınasının oluşumu *IL-1*, *IL-6* ve *TNF-a* ve interferonlar da dahil olmak üzere birçok pro-inflamatuvar sitokin dolaşımdaki seviyelerinin artışından kaynaklanmaktadır. Sitokinlerde meydana gelen bu artış makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri gibi bağışıklık sistemine ait hücrelerin dolaşım sistemine girmesine yol açar. Covid-19'da meydana gelen sitokin fırtınasının hücrelerarası etkileşimde dengesizleşmeyle birlikte vasküler bariyer, kılcal damarlar ve alveollerde hasarlar oluşturarak birçok organda işlev bozukluğuna ve bunun sonucunda ölüme yol açtığı bildirilmiştir (16).

Covid-19'un sitokin fırtınasının oluşumunda en büyük rollerden bir tanesi aktif lökositler tarafından üretilen *IL-6*'dır. *IL-6*, çok sayıda hücrenin ve dokunun üzerinde birçok farklı etkiye sahip olan bir sitokindir. Bu sitokin aynı zamanda termoregülasyonda rol oynayan akut faz proteinlerinin üretimini uyararak ciddi doku hasarı ve birçok organda işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (17). Aynı zamanda *IL-6* dışında Covid-19 tanısı alan hastaların plazma örneklerinde yüksek miktarda lökosit sayıları, anormal solunum ve yüksek seviyede pro-

inflamatuvar sitokin üretimi gözlemlenmiştir. Covid-19 enfeksiyonu tanısı alan hastaların yüksek kan seviyelerinde *IL-1RA*, *IL1-β*, *IL-7*, *IL-8*, *IL-9*, *IL-10*, *IFNγ*, *IP-10*, *FGF2*, *G-CSF*, *GM-CSF*, *MCPI1*, *MIP-1α*, *MIP-1β* sitokinleri ve kemokinleri tespit edilmiştir. Bu pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyede salınımı da sitokin fırtınasının gelişimine ve dolayısıyla akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ölüme neden olmaktadır (18).

Sitokin Fırtınasının Moleküler

Mekanizması

SARS-CoV-2, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve *IL-6* sitokinlerini patojenik Th1 hücreleri ile hızlıca aktive edilebilir özelliğine sahiptir. GM-CSF ise CD14 ve CD16 monositlerini aktive ederek büyük ölçüde *IL-6*, *TNF-a* ve diğer sitokinlerin üretilmesini sağlar. Membrana bağlı immün reseptörler (Toll-benzeri ve FC reseptörleri) ise bu duruma dengesiz inflamatuvar yanıt ve zayıf *INF-γ* indüksiyonu yanıtı vererek sitokin üretiminin artmasına katkıda bulunabilir. Buna ek olarak nötrofiller tarafından salınan "hücre dışı nötrofil ağları" da sitokin salınımının artmasına destek olabilmektedir (19).

Hirano ve ark. anjiyotensin 2 (AngII) yolağının sitokin fırtınasına nasıl neden olduğuyla ilgili bir mekanizma önermiştir. Buna göre SARS-CoV-2 NF-κB yolağını örüntü tanıma reseptörleri (PPR: Pattern recognition receptor) aracılığı ile etkinleştirmektedir. Bunun sonucunda virüs hücre yüzeyindeki ACE2'yi işgal ederek ACE2 ifadesinde bir azalmaya yol açarken aynı zamanda AngII'de bir artışa neden olmaktadır. NF-κB aktifleşmesine ek olarak AngII-anjiyotensin reseptör tip 1 (AngII-AT1R) disintegrin ve metalloproteaz 17 (ADAM17) aracılığıyla TNF-α ve çözünebilir *IL-6Ra* (s*IL-6Ra*)'yı uyarabilir. Böylece *IL-6*, gp130 aracılığıyla s*IL-6R*'ye bağlanır ve *IL-6*-s*IL-6R* kompleksini oluşturur bu da non-immünojenik hücrelerde STAT3 aktivasyonunu sağlar. NF-κB ve STAT3'ün ikisi de *IL-6* (*IL-6 Amp*) amplifikatörünü aktive etme özelliğine sahiptir. Bu amplifikasyon *VEGF*, *MCP-1*,

IL-8, *IL-6* gibi pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin indüklenmesini sağlar. *IL-6* sinyalizasyonda hareket etmek için sadece s*IL-6R*'ye bağlanmakla kalmayıp aynı zamanda gp130 yoluyla zara bağlı *IL-6* reseptörüne (m*IL-6R*) bağlanabilir. Bu durum doğuştan ve sonradan kazanılan bağışıklık hücreleri üzerinde pleiotropik etkilere yol açmasıyla sitokin fırtınalarının oluşuna yol açabilir (20).

Örneğin *IL-6* Covid-19 patogenezinde çok önemli bir rol oynasa da bu sitokine ait inhibitörlerin (tocilizumab, arilumab and siltuximab) vakalarda kullanımı konusunda hastalık riski, sonuçları, yan etkileri ve tedavi biçimleri konusunda kesin bir tablo oluşturmadığı için dikkatli olunması vurgulanmıştır (21-22).

Otopsi sonuçlarına bakıldığında SARS-CoV-2'nin organlara büyük ölçüde zarar verdiği bildirilmiştir. Fakat bu etkinin aslında direkt olarak virüs kaynaklı mı yoksa oluşan inflamatuvar reaksiyonlar sonucu mu olduğu kesin olmasa da, bu alanda çeşitli organoid çalışmaları gerçekleştirilmiş ve virüsün kana karışmasıyla diğer organlara yayılmasının söz konusu olduğu bildirilmiştir (23-28).

Sitokin fırtınası Covid-19 mortalitesini arttıran, dikkatli yaklaşılması gereken aksi halde ölümlerle sonuçlanabilen bir durumdur. Dünyada belirli çalışmalar ve tedaviye yönelik yaklaşımlar gerçekleştirilse de kesin olarak sitokin fırtınasını düzene sokarak hastalığı sağlığına kavuşturacak bir tedavi şekli henüz mevcut değildir. Sitokin fırtınasını düzenlemeye yönelik terapötik yaklaşımlar bu hastalığın mortalitesini azaltmaya yardımcı olacaktır.

Covid-19 ve Kanser

“Inflamm-aging” tanımı, inflamasyonun yaşlandıkça ortaya çıkan hastalıkların daha ağır geçirilmesi ile tanımlanan bir terimdir. Yani insanın yaşı arttıkça vücutta oluşan inflamasyonun etkisi daha büyük olmakta ve böylece hastalık daha zor atlatılmaktadır. Yaş ilerledikçe kanser riskinin artmasının yanı sıra hem tümör mikroçevresinden hem de akciğer

patolojisi itibariyle oluşan bu immün bozukluk yaşlı hastalarda veya kronik pulmoner inflamasyonu olan kanser hastalarında görülmekte olup Covid-19 enfeksiyonundaki pro-inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olarak hastalığın patogenezini ciddi şekilde etkileyebilir. Kanserli hastaların Covid-19 nedeniyle ölüm oranlarındaki yükseliş göz önüne alındığında bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI'ler) bu ölüm riskini arttırabileceğine dair endişeler mevcuttur. Covid-19 sonucu oluşan pnömoni ile ciddi otoimmün pnömonisi klinik ve patolojik olarak benzer modeller taşırlar. Buna ek olarak ICI alan hastaların akciğerlerine oluşturabileceği hasarların Covid-19 pnömonisi oluşturma riskinin artışına neden olabileceğine dair bir hipotez sunmuşlardır (29). SARS-Cov-2'nin oluşturacağı sitokin fırtınası ile birlikte düşünüldüğünde bu olasılığın yüksek olduğu söylenebilir.

Çalışmalar geçmişinde kanser öyküsü bulunan Covid-19 hastalarının bulunmayanlara göre daha ağır semptomlar geçirdiğini ifade etmektedir. Bu da kanser öyküsü bulunan hastalardaki immün sistem mekanizmalarının kanseri atlatmış olsalar bile tamamen iyileşmemiş olabileceği ve bundan dolayı Covid-19'a karşı hassas olabilecekleri yönünde değerlendirilmektedir (31).

Pandeminin oluşturduğu ciddi bir odak noktası olsa da günümüze kadar ölüm oranı yüksek olan birçok hastalığın (diyabet, kalp hastalıkları, kanser gibi) tehdidi hala devam etmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi bağışıklık durumu Covid-19 için önem teşkil etmiş olup bağışıklığı baskılanmış ve kanser tanısı konulan hastalara pandemi döneminde bakım sağlamak oldukça zor bir hal almaktadır. Günümüz verilerine göre Covid-19 ile enfekte olan kanser hastalarının normal popülasyona göre 3 kat daha fazla mekanik ventrilasyona ihtiyacı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca öncelik olarak uzman ve personeller de dahil olmak üzere ayakta tedavi merkezlerinin kaynaklarının kısıtlanması, “elektif tedavi” adı verilen ve

Tablo 1. Covid-19 ve Kanser'in ortak ve ilişkili risk faktörleri (30).**Covid 19 ve Kanser'in Ortak Risk Faktörleri**

- İleri Yaş
- Kronik İnflamasyonlar
- Kronik hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve KOAH, astım gibi kronik akciğer hastalıkları)
- Tütün kullanımı
- Obezite
- Kanser öyküsü
- Kanser tedavisinden kaynaklı oluşan immünsüpresyon
- Sık hastane ziyareti

hastaların durumunun analizi sonrası öncelik sırasına göre tedavisinin gerçekleştirilmesi sonucu bu hastaların rutin muayenesinde de problemler ortaya çıkabilmektedir. Buna ek olarak hastanın sürekli hastaneye gelmesi de Covid-19'a yakalanma açısından potansiyel risk oluşturmaktadır. Bahsedilen klinik problemlerin yanı sıra birçok ülkede Covid-19 pandemisi, kanser araştırma topluluğunda daha önce görülmemiş bir bozulmaya neden olarak birçok laboratuvarın kapatılmasına ve kanser klinik deneme çalışmalarının yavaşlamasına neden olmuştur (32-34).

İngiltere Koronavirus Kanser İzleme Projesi (UKCCMP) kanser tanısı alan ve semptomatik Covid-19 olarak belirlenen 800 hastayı incelemek üzere seçmiştir. 800 hastanın 412 (%52)'sinin hafif şiddette Covid-19 seyri saptanmış ve saptanan hastaların 226 (%28)'sı ölümlerle sonuçlanmıştır. Gerçekleştirilen istatistik analizler sonucunda hastalığın ölüm riskini belirleyen faktörler arasında ilerleyen hasta yaşı, cinsiyetinin erkek olması, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer komorbiditelerin varlığı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p<0.0001$, $p=0.003$, $p<0.001$).

Kanser tedavisinde en çok bilinen tedavi yöntemlerinden olan kemoterapi ve immünoterapi başta olmak üzere birçok kanser tedavi şekli hastanın bağışıklık sistemlerini baskılayarak Covid-19 enfeksiyonuna duyarlı hale getirebilme özelliğine sahiptir (35-36).

Genellikle kanser oluşumunda hasta yaşının ileri olması (65 ve üstü), kanserli bireylerin hücrelerinde yüksek oranda tespit edilen ACE2'nin seviyesi ve Covid-19'un ACE2 proteinine bağlanma rolüyle ilişkilendirilmesi önem taşımaktadır. Literatürde kanser olup Covid-19 tanısı konulan hastaların ölüm oranının kanser olmayan Covid-19 hastalarına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (37). Çin'de akciğer kanseri tanısı konulup cerrahi işlem sonrasında Covid-19 tanısı konulan vakalar da tespit edilmiştir. Liang ve ark.'nın gerçekleştirdiği bu çalışma Covid 19 tanısı alan kanser hastalarına ilişkin ilk ve oldukça büyük kohorta sahip çalışmadır. 1590 adet Covid-19 vakasının içerisinde 18 kanser öyküsü bulunmaktadır. Bu çalışmayı destekler nitelikte bir başka çalışma da İtalya'da gerçekleştirilmiş, 355 adet Covid-19 nedeniyle ölen hastaların 72 (%20.3)'sinin aynı zamanda kanser hastası olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak Liang ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda Covid-19 vakalarında kanser oluşum oranının normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu da saptanmıştır. Her ne kadar Covid-19 hastaları içerisinde kanser vakalarının yüzdesi yüksek düzeyde saptanmış olsa da kesin olarak kanser oluşumunun Covid-19 ile ilişkilendirmek için yeterli değildir (38-41). Yu ve ark. Wuhan Üniversite Hastanesinde 1524 kanser tanısı alan hasta üzerine yaptığı retrospektif bir çalışmada ise kanser hastalarının normal popülasyona göre SARS-CoV-2 enfeksiyonu bakımından

daha yüksek riske sahip olduğunu bildirmiştir (OR, 2.31; %95 CI, 1.89–3.02). Anti-kanser tedavisi alan veya almayan iki hasta grubunda da bu risk oranının yükseldiği belirtilmiş olup yaşı 60 üzerinde olan ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarının Covid-19 enfeksiyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (42).

Dai ve ark.'nın 105 kanser hastası ve yaşları birbirine yakın olan 536 kanser olmayan Covid-19 tanısı almış kontrol grubu ile gerçekleştirdiği çalışma sonucunda, kanserli hastaların daha yüksek ölüm oranına, yoğun bakım desteğine ve mekanik ventilasyona ihtiyacı olmakla beraber kanser hastalarının en az 1 ciddi veya kritik semptom geliştirdiğini de tespit etmişlerdir. 105 hasta içerisinde en sık görülen kanser türleri sırasıyla 22'si akciğer (%20.95), 13'ü gastrointestinal kanser (%12.38), 11'i meme kanseri (%10.48), 11'i tiroid kanser (%10.48) ve 9'u ise hematolojik kanser (%8.57) olarak belirlenmiştir. Buna ek olarak akciğer, hematolojik kanser ve metastatik kanseri bulunan hastalarda en şiddetli komplikasyonlar gözlemlenirken, metastatik olmayan kanser hastalarının, kanser olmayan Covid-19 hastalarına oranla daha ciddi komplikasyonlar yaşadığı bildirilmiştir. Ameliyat geçiren hastalar ile sadece radyoterapi ve kemoterapi alan hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu ameliyat geçiren hastaların daha ciddi semptomlar sergilediği tespit edilmiştir (43). Covid-19'un kanser türleri içerisindeki etki oranlarındaki belirsizliği aydınlatmak için çalışmalar devam etmektedir.

Covid-19'un çocuklarda ciddi bir rahatsızlık oluşturmadığı bilinmekteyken yapılan bir çalışmasında 5 yaşından küçük çocuklarda, 6 yaş ve üzeri çocuklara göre daha ciddi klinik sonuçlar ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bağışıklık sistemi kanser nedeniyle baskılanmış ve aynı zamanda Covid-19 enfeksiyonuna sahip çocuklara ait klinik bilgi ve sonuçlar oldukça az olmasına karşın yetişkinlerde olduğu gibi çocuk hastalarda da bu riskin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin

çoğu agresif yapıda olması nedeniyle acilen tedaviye başlanması ve sıklıkla uzun süreli yoğun çok ajanlı kemoterapi görmesi gerektiği belirlenmiştir. Pandemi süresinde çocuk hastaların tedavi protokolünün yetişkinlerden farklı bir şekilde gerçekleştirilmesine ihtiyaç duyulmuş olup bu nedenle çocukların hastanelerde çok sık bulunması gerektiği için hasta ve ailelerinin potansiyel Covid-19 enfeksiyonu ve yayılımı açısından oluşan riski azaltmaya yönelik kılavuzlar oluşturulmuştur (44).

Covid-19 Dönemindeki Kansere Değerlendirme Kılavuzları

Covid-19 salgınının hızla yayılması dünya çapında gerek sağlık çalışanları gerekse hastalar için birçok zorluk yaratmıştır. Covid-19 nedeniyle hastanelerde büyük bir yoğunluk yaşanırken, diğer yandan Covid-19 dışında hastalıkları olan ve hastaneye tedavi için gelen hastalar da bu yoğunluğu yükseltmekte olup aynı zamanda Covid-19'a yakalanma riskinin artması ile kronik rahatsızlıkları olan hastaların enfekte olmasıyla ortaya çıkacak ölüm oranlarını etkilemektedir. Bu yoğunluk ve risk faktörünü azaltmak ile koordinasyonu düzenli bir hale getirmek için uluslararası kılavuzlar oluşturulmuştur (45).

AIOM (İtalyan Tıbbi Onkoloji Derneği)'nin bu alanda önerisi Covid-19 dönemi boyunca kanserin türüne ve hastanın klinik özelliklerine göre değerlendirerek yaklaşılmasıdır. Eğer hastaların ciddi klinik nedenleri ile hastaneye gelme durumu zorunlu değil ise rutin takip kontrollerini tele-tıp (telemedicine) veya telefon gibi iletişim yollarıyla sağlayıp yüz yüze görüşmeyi birkaç ay ertelemeyi uygun görmüşlerdir. Buna ek olarak onkoloji ünitesine tıbbi triyaj yapılmadan ve yapıldıktan sonra ateş ve/veya solunum semptomları gösteren hastaların girişi yasaklanmıştır. Bu tür semptomları gelişen evdeki hastaların önce kişisel sağlık uzmanlarına ulaşmaları gerekmektedir. Ayrıca AIOM kılavuzuna göre hastaların kemoterapi uygulama alanlarında kalabalık dolayısıyla Covid-19

riski oluşumundan kaçınmak için hasta refakatçilerine hastaneye erişiminde belirli sınırlandırmaları tavsiye etmiştir (46).

ASCO (Amerikan Klinik Onkoloji Derneği), hasta bakımı ve Covid-19 hakkında bilgilerin yanı sıra Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) yayınladığı kılavuzları da bildirmekte ve önermektedir. Tüm hastaların Covid-19 ile ilişkili semptomlar ve el hijyeni konusunda bilgilendirilmesi gerektiğini önermektedir. Hastalar hastaneye alınmadan önce kliniğin dışarısında triyaj odaları ve hastaların arasındaki sosyal mesafenin düzenlenmesini temel alan bekleme alanları kurulmasını tavsiye etmiştir. Önceki bahsedilen kılavuzlardaki gibi yüz yüze temas acil olmadıkça azaltılmalı ve alternatif iletişim yoluyla hastaların kontrolü gerçekleştirilmelidir. Hastalardan gerekli testler için alınacak örneklerin, sağlık çalışanları tarafından hasta ile iletişime geçilerek gerekirse evden alınıp laboratuvarında işlenmesinin daha güvenli olacağını belirtmektedir (46-47).

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), Covid-19 olan kanser hastalarına sistemik kanser tedavilerinin verilmesi için klinik bir kılavuz yayınladı. NICE kılavuzu Covid-19 ve kanser ile ilişkili hastalarla iletişim kurma, şüpheli veya teşhisi konulan Covid-19 hastalarının yönlendirilmesi, hastane personellerinin kendini izole etmesi (self izolasyonu), tedavi için hastaların sınıflandırılması gibi önerileri içermektedir. NICE kılavuzu da içerik olarak yine aciliyeti olmayan hastalarda yüz yüze görüşmeyi minimuma indirip diğer iletişim yollarıyla kontrollerin yapılmasını, ilaç veya gerekli kan testlerinin bölgeye ait servislerden temin edilmesine ek olarak, mümkünse hastaneye gelecek olanların yanında refakatçi bulunmadan gelmesini önermektedir. NICE kanser tedavisi gören hastaların tedavi önceliğini 6 kategoriye ayırmıştır. Birinci öncelik yüksek tedavi şansları (%50'ten fazla) olan hastalar iken, son sıra bir yıldan az yaşam süresi tahmin edilen, tedavi oranının

düşük olduğu ve terapinin ağırları giderme ihtimalinin düşük olduğu (%15-50) hastalara ayrılmıştır (48).

Ayrıca, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), kansere ilişkin Covid-19 ile ilgili tüm klinik sorunları vurgulamak için güncellenmiş bir çevrimiçi klinik kaynak sayfası geliştirmiştir. ESMO klinik kaynağı, doktorlara, kanser hastalarında Covid-19 hakkındaki son güncellemelere dayanarak, kendini koruma, tedavi sürekliliği, prosedürlerin riski ve bu istisnai durumlarda kanser hastalarına optimum bakım sağlamak için anahtar eylemler dahil olmak üzere uygun öneriler sağlayabilir (49).

Kraliyet Radyologlar Koleji (The Royal College of Radiologists) yakın zamanda meme, üst ve alt gastrointestinal, prostat, akciğer, merkezi sinir sistemi, sarkom, tiroid, melanoma, jinekolojik ve üretral kanserler dahil olmak üzere birçok kanser türünün pandemide yönetimi hakkında kılavuzlar içeren bir klinik kaynak kurmuştur. Bu kılavuzlar, radyoterapinin türleri de dahil olmak üzere radyoterapi tedavisinde verilen dozlar ve radyoterapiye ne zaman devam edileceği, geciktirileceği veya durdurulacağı hakkında ayrıntılı öneriler sunmaktadır (50).

Covid-19 ve Kanserin Moleküler Etkileşimi
Covid-19 ve kanserin moleküler ilişkisine bakacak olursak; literatürde Covid-19'un kanser etiyolojisinde yer alması gibi bir durum henüz söz konusu değildir, fakat kanser hastalarının Covid-19'a yakalanma oranının normal popülasyona göre yüksek olduğu ifade edilmiştir (51). TIMER (Tumor Immune Estimation Resource) analizi sonuçlarına göre özofagus karsinomu (ESCA), böbrek papiller hücreli karsinomu (KIRP), akciğer adenokarsinomu (LUAD) ve uterin corpus endometrial karsinomda (UCEC), *ACE2* ekspresyon düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde böbrek kromofobunda (KICH), prostat adenokarsinomu (PRAD) ve uterin corpus endometrial karsinomda (UCEC) *TMPRSS2*

(prostat kanseri ve influenza ile ilişkili serin proteaz olup aynı zamanda Covid-19 virüsünün ACE2'ye tutunduktan sonra hücreye girişinde yardımcı olma görevine sahiptir) seviyelerinde de artış gözlenmiştir. Bu nedenle bu tümörleri olan hastalarda Covid-19 enfeksiyon riski daha yüksektir. UCEC hastaları, ACE2 ve TMPRSS2 reseptörlerini birlikte ifade eder durumda olmasından dolayı kanser grupları içerisinde en yüksek Covid-19 enfeksiyonu riskine sahiptir. Bir diğer nokta ise SARS-CoV-2 virüsünün tümör hücrelerini enfekte etmesinden sonra virüsün temizlenmesinin tümör mikroçevresine karşı doğal bağışıklık sergileme özelliğinden ötürü oluşturacağı zorluktur. Ayrıca Covid-19 sürecinde oluşan sitokin fırtınası (sitokinlerin kontrolsüz ve aşırı bir şekilde sentezlenmesi) inflamatuvar reaksiyonların artışına ve tümör oluşumuna neden olabilir. Sitokin fırtınasında aşırı sentezlenen IL-6'nın UCEC oluşturma ihtimali de buna bir örnektir (52-54).

Yukarıda bahsedildiği gibi TMPRSS2, prostat kanserinde görev alan önemli bir moleküldür ve prostat kanserinin tedavisinde androjen yoksunluk tedavisi (ADT) kullanılarak bu molekülün prostatlardaki ifadesi azaltılmaktadır. TMPRSS2'nin Covid-19'da virüsün hücreye girişinde yardımcı rolü olduğu için ADT tedavisinin prostat kanserli hastalarda Covid-19 riskini azaltmak veya önlemek için kullanılabilirliği İtalya'da araştırılmış olup sonuç olarak ADT tedavisi görmeyen hastaların görenlere oranla 4 kat daha fazla Covid-19 riskine sahip olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu çalışmayı destekleyecek nitelikte Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen çalışmada ise ADT tedavisi ile Covid-19 riski açısından bir ilişki bulunamamıştır. Öte yandan yine aynı makalede New York Şehrinde gerçekleştirilen 58 prostat kanseri hastasını içeren bir çalışmada ADT uygulaması gören erkeklerin hastaneye yatırılma ve ek oksijen ihtiyaçları oranlarının hastaların önceden solunum sıkıntıları bulunmasına rağmen daha düşük olduğunu bildirmiştir (55).

Covid-19 ve Kanserde Tedavi Komplikasyonları

Bazı Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların hepatotoksitesinden dolayı bazı hepatosellüler karsinom (HCC) hastalarının tedavi edilmesinde sorunlarla karşılaşmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar ile Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların birbiri ile etkileşimi istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Buna ek olarak daha önceden bahsettiğimiz gibi pandemi döneminde kanser hastaları için cerrahi operasyonlar da öncelik sırasına göre gerçekleştirilmektedir ve hastane enfeksiyonları riskini en aza indirmek için "Covid-minimal cerrahi yol" şeklinde kılavuzlar önerilmektedir. Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği (DGHO) önerilerine göre SARS-CoV-2 bulaşının düşük olduğu tahmin edilen kemoterapi sırasında gerçekleştirilen kan nakilleri de kısıtlanmamalıdır. Ayrıca kronik lenfositik lösemi (CLL) hastalarına yönelik anti-CD20 gibi terapilere devam edilmelidir (56).

Tartışma

Covid-19 gerek sağlık gerek ekonomik alanlarda tüm dünyayı bireysel ve toplumsal biçimde etkisi altına alan bir hastalık olmuştur. Hastalığın kısa sürede bu kadar çok kişiye yayılması sağlık sektöründe büyük bir yoğunluğa yol açmıştır. Covid-19 özellikle kronik rahatsızlığı bulunan ve 65 yaş üstü bireylerde sıklıkla ölüme yol açabilmektedir. Bunun nedeni ise hastalığın insan vücudu içerisinde neden olduğu sitokin fırtınasıdır. Günümüzde çeşitli tedavi, aşı veya sürü bağışıklığı yaklaşımları devam ederken kesin bir bağışıklık yöntemi bulunamadığı için tehdit hızla devam etmektedir. Etkili bir tedavi oluşturmak için Covid-19'un bağışıklık sistemi ve inflamasyon mekanizmalarının daha geniş bir şekilde aydınlatılması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalarda kanser hastalarının Covid-19'a karşı daha hassas ve prognozunun daha ağır olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni kanser hastalarının yaşlarının yüksek

olmasıyla birlikte uygulanan kemoterapi gibi yaklaşımların bağışıklık sistemini düşürmesi, hem yaşa hem de kanser türüne göre ACE2 proteininin yüksek olmasından dolayı SARS-CoV-2'nin etkisini yükseltmektedir. Ayrıca kanser hastalarının tedavi ve rutin kontrol için hastaneye gelmeleri Covid-19'a yakalanma riskini arttırmaktadır. Bu riskleri sağlık çalışanları ve hastalar için minimuma indirmek adına uluslararası dernekler çeşitli kılavuzlar yayınlamışlardır. Bu kılavuzlara göre her vaka kendine özgü bir biçimde incelenerek tedavi planlaması yapılmalıdır.

Literatürü incelediğimizde Covid-19 riski veya tedavisi açısından bazı anti kanser ilaçlarının etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcut olsa da tutarlı ve net bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Kemoterapi ilaçları ile Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların insan vücuduna yapacağı hepatotoksisite nedeniyle hem Covid-19 hem de kanser tanısı alan hastalar için alternatif tedavi biçimleri de araştırılmaktadır.

Tüm bunları ele aldığımızda açıkça görülmektedir ki SARS-CoV-2 ile birlikte kanser hastalığı bulunan/bulunmayan hastalara etki ettiği iddia edilen potansiyel ilaç ve tedavi yaklaşımlarının daha fazla araştırılmaya ihtiyacı bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J et al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 395:565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G et al.: Tsiodras S Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 2020 79;104212. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212.
3. Chen L, Liu W, Zhang Q et al.: RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual

pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microb Infect* 2020 9:313–319. doi: 10.1080/22221751.2020.1725399.

4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S.: COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020 108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427

5. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N.: COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020 90:248-258 doi: 10.4081/monaldi.2020.1298.

6. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 40. Available at: <https://covid19.who.int>

7. Mousavizadeh L, Ghasemi S.: Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.

8. Hassan SS, Choudhury PP, Roy B.: Molecular phylogeny and missense mutations of envelope proteins across coronaviruses. *Genomics* 2020 112(6): 4993–5004. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.09.014.

9. Ge H, Wang X, Yuan X et al.: The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 14:1–9. doi: 10.1007/s10096-020-03874-z.

10. Li H, Liu S. M, Yu X. H et al.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 55(5);105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.

11. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT et al.: SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*; 2020 42(2): 505–514. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0.

12. Jin Y, Yang H, Ji W et al.: Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses* 2020 12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.

13. Fan C, Li K, Ding Y et al.: ACE2 expression in kidney and testis may cause

- kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv* 2020 53:66-70. doi: 10.1101/2020.02.12.20022418.
14. Ye Q, Wang B, Mao, J.: The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Infect* 2020; 80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
15. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz Met al.: COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine* 2020; 133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151.
16. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M et al. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol* 2020; 11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
17. Touma, M.: COVID-19: molecular diagnostics overview. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98(7):947-954. doi: 10.1007/s00109-020-01931-w.
18. Nil SH, Nile A, Qiu J et al.: COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020 53:66–70. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
19. Hu B, Huang S, Yin L.: The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* 2020 93(1):250-256. doi: 10.1002/jmv.26232.
20. Hirano T, Murakami M.: COVID-19: A new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. *Immunity* 2020 52(5):731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
21. Nasonov E, Samsonov M.: The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother* 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698.
22. Scherger S, Henao-Martínez A, Franco-Paredes C, Shapiro L.: Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020 144:110053. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110053.
23. Takayama, K.: In vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41(8):513-517. doi: 10.1016/j.tips.2020.05.005.
24. Suzuki T, Ito Y, Sakai Y et al.: Generation of human bronchial organoids for SARS-CoV-2 research. *bioRxiv* 2020 115600. doi: 10.1101/2020.05.25.115600.
25. Han Y, Yang, L, Duan X et al.: Identification of Candidate COVID-19 Therapeutics using hPSC-derived Lung Organoids. *bioRxiv* 2020 Preprint at <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.079095>.
26. Monteil V, Kwon H, Prado P et al.: Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020 181(4):905-913.e7. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
27. Varga Z, Flammer A. J, Steiger P et al. H.: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
28. Zhao B, Ni C, Gao R et al.: Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell* 2020 11(10):1-5. doi: 10.1007/s13238-020-00718-6.
29. Addeo A, Friedlaender A.: Cancer and COVID-19: unmasking their ties. *Cancer Treat Rev.* 2020 88;102041. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102041.
30. Kawahara LT, Costa IBSDS, Barros CCS, et al.: Cancer and Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Pandemic. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2020 115(3), 547-557. doi: 10.36660/abc.20200405
31. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D.: COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. *Cancer Biol Med* 2020 17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289.
32. Gosain R, Abdou Y, Singh A et al.: COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr Oncol Rep* 2020 22:1-15. doi: 10.1007/s11912-020-00934-7.
33. Catanese S, Pentheroudakis G, Douillard JY, Lordick F.: ESMO Management and

- treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Pancreatic Cancer. *ESMO Open* 2020 5(Suppl 3), e000804. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000804.
34. Sharpless NE.: COVID-19 and cancer. *Science*. 2020 368(6497):1290. doi: 10.1126/science.abd3377.
35. Lee LY, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD et al.: COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020 395(10241):1919-1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.
36. Extnance A.: Covid-19 and long term conditions: what if you have cancer, diabetes, or chronic kidney disease?. *BMJ* 2020 368:m1174. doi: 10.1136/bmj.m1174.
37. Chen H, Wu X, Wang W, Wang Q.: When cancer encounters COVID-19 in China: what have we suffered, experienced and learned. *Jpn J Clin Oncol* 2020 50(6), 712-717. doi: 10.1093/jjco/hyaa077.
38. Guan W. J, Liang W. H, Zhao Y et al.: Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020 55(5). doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
39. Tian S, Hu W, Niu L et al.: Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020 15(5): 700–704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
40. Sidaway P.: COVID-19 and cancer: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 17(6):336. doi: 10.1038/s41571-020-0366-2.
41. Kotecha RS. Challenges posed by COVID-19 to children with cancer. *The Lancet Oncology* 2020; 21(5), e235. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30205-9.
42. Yu J, Ouyang W, Chua ML, Xie C.: SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 6(7):1108–1110. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0980.
43. Dai M, Liu D, Liu M et al.: Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020 10(6):783-791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
44. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajji A et al.: A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist* 2020 25(6):e936. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0213.
45. Routy B, Derosa L, Zitvogel L, Kroemer G.: COVID-19: a challenge for oncology services. *Oncoimmunology* 2020 9(1):1760686. doi:10.1080/2162402X.2020.1760686.
46. Tartarone A, Lerosé R.: COVID-19 and cancer care: what do international guidelines say?. *Med Oncol* 2020 37(9):1-5. doi: 10.1007/s12032-020-01406-5.
47. CDC. Guidance for COVID-19. Available at: <https://cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html>.
48. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, NICE guideline, Available at: <http://nice.org.uk/guidance/ng161>.
49. Cortiula F, Pettke A, Bartoletti M et al.: Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect. *Ann Oncol* 2020 31(5):553-555. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.286.
50. Al-Quteimat OM, Amer AM.: The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2020 43(6):452-455. doi: 10.1097/COC.0000000000000712.
51. Kuderer NM, Lyman GH.: COVID-19, Cancer, and Consequences: Where Are We Now?. *Cancer Invest* 2020 38(8-9):431-435. doi: 10.1080/07357907.2020.1812174.
52. Cai C, Ahmed OA, Shen H, Zeng S.: Which cancer type has the highest risk of COVID-19 infection?. *J Infect* 2020 81(4):647–679. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.028.

53. Che Q, Liu BY, Wang FY et al.: Interleukin 6 promotes endometrial cancer growth through an autocrine feedback loop involving ERK–NF-κB signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 446(1),167-172. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.080.
54. Zhang C, Wu Z, Li J. W et al.: The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
55. Klein EA, Li J, Milinovich A et al.: Androgen Deprivation Therapy in Men With Prostate Cancer Does Not Affect Risk of Infection With SARS-CoV-2. *J Urol* 2020 205(2):441-443. doi: 10.1097/JU.0000000000001338.
56. Akula SM, Abrams SL, Steelman LS et al.: Cancer therapy and treatments during COVID-19 era. *Adv Biol Regul* 2020 77;100739. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100739.