

KANSERDE GÜNCEL KONULAR

Editör

Aydın SEVER



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-375-881-3

Kitap Adı

Kanserde Güncel Konular

Editör

Aydın SEVER

ORCID iD: 0000-0002-6727-1556

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED062000

DOI

10.37609/akya.3997

Kütüphane Kimlik Kartı

Kanserde Güncel Konular / ed. Aydın Sever.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.

104 s. : şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253758813

GENEL DAĞITIM
Akademisyen YAYINEVİ A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Kanser Tanımı ve Tarihçesi.....1 <i>Aydın SEVER</i> <i>Gözde Viktorya YOLCU VAROLGÜNEŞ</i>
BÖLÜM 2	Hücrel Temeller ve Normal Hücre Döngüsü11 <i>Gözde ARKALI</i> <i>Fatma Beril KOÇYİĞİT</i>
BÖLÜM 3	Tümör Mikroçevresi ve Hücrel Etkileşimler25 <i>Tülay ÇETKİN</i>
BÖLÜM 4	Metastaz ve Hücrel Göç Mekanizmaları39 <i>Seda BEYAZ</i> <i>Esra ÇEÇEN</i>
BÖLÜM 5	Kanserin Metabolik Yeniden Programlanması.....53 <i>Havva AYBEK</i>
BÖLÜM 6	Kanser ve Bağışıklık Sistemi67 <i>Ceylan BOZYİĞİT</i>
BÖLÜM 7	Kanser Tanısı ve Moleküler Biyobelirteçler75 <i>Tülay ÇETKİN</i>
BÖLÜM 8	Kanser Tedavisinde Güncel ve Gelecek Yaklaşımlar.....87 <i>İzzettin EKİNCİ</i>

YAZARLAR

Dr. Öğr Üyesi Aydın SEVER
Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım
Hizmetleri Bölümü

Gözde Viktorya YOLCU VAROLGÜNEŞ
YL., Bingöl Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Gözde ARKALI
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Veterinerlik Fizyolojisi AD.

Öğr. Gör. Fatma Beril KOÇYİĞİT
Harran Üniversitesi, Birecik Meslek
Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü

Öğr. Gör. Dr. Tülay ÇETKİN
Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve
Teknikler Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Seda BEYAZ
Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Moleküler Biyoloji AD.

Uzm. Dr. Esra ÇEÇEN
Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Havva AYBEK
Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri
Bölümü

Uzm. Biyolog Ceylan BOZYİĞİT
YL., Bingöl Üniversitesi

Öğr. Gör. Dr. İzzettin EKİNCİ
Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler
Ve Teknikler Bölümü

BÖLÜM 1

KANSER TANIMI VE TARİHÇESİ

Aydın SEVER¹

Gözde Viktorya YOLCU VAROLGÜNEŞ²

GİRİŞ

Geniş kitleleri etkileyen, bireylerin yaşam kalitesinin düşmesine neden olan ve sağlık sistemleri üzerinde önemli yük oluşturan kanser önemli toplumsal ve ekonomik problemlere yol açan halk sağlığı sorunudur. Kanser vakalarının yüksekliği ve kanser kaynaklı ölüm oranlarının artması sebebiyle bu hastalık aşılması gereken devasa bir engel haline gelmiştir. Değişen yaşam koşulları, insan ömrünün uzaması ve artan maruziyetler sebebiyle kanser vaka/ölüm sayılarında tüm dünya genelinde yükselme görülmektedir. Kanser tedavisinde etkili yöntemlerin bulunması ve kanserleşme sürecinde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu bölümün amacı kanserin biyolojik temellerinin anlaşılması ve sonraki bölümlerin kavranmasına katkı sunmaktır.

1. KANSER

Kanser hücrelerde büyüme, bölünme ve kontrollü ölüm süreçlerinin düzenlenmesinde, fizyolojik kontrolünde görevli yapıların mutasyonları sonrasında ortaya çıkan çok aşamalı bir hastalık grubudur. Sağlıklı hücrelerde, hücre çoğalması, apoptoz, DNA tamiri ve hücre döngüsü sıkı kontrol mekanizmaları ile düzenlenirken, kanserde bu mekanizmalar genetik ve epigenetik değişimler sebebiyle kademeli olarak bozulur. Bu bozulmalar ile hücreler somatik evrim geçirmiş klonlar haline gelir. Bu süreç "**cancer hallmarks**" olarak tarafından açıklanmıştır (1,2).

Hallmarks of Cancer:

- Sürekli proliferasyon sinyali
- Büyüme baskılayıcı sinyallere direnç

¹ Dr. Öğr Üyesi, Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, asever@bingol.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6727-1556

² YL., Bingöl Üniversitesi, gzdvr1gns98@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-3711-1273

(Adenomatous Polyposis Coli) mutasyonudur. Hastalık genellikle sinsi ilerler. Kanama, anemi, dışkılama alışkanlıklarında değişim ve karın ağrısı gibi belirtileri vardır. Teşhisinde kolonoskopi altın standart olarak öne çıkmaktadır. Tedavisinde; cerrahi rezeksiyon, ışın tedavisi, kemoterapi ve immün terapi öne çıkmaktadır (38).

Pankreas Kanseri: Pankreasın ekzokrin bölümündeki hücrelerin farklılaşması ile ortaya çıkar. Pankreas duktal adenokarsinomu (PDAC) en fazla görülen türü olup agresif ve erken metastaz eğilimi yüksektir. Pankreas kanseri, anatomik olarak bulunduğu yer sebebiyle erken belirti vermemektedir. Tedavisinde, cerrahi sadece erken devrede bazı hastalar için yapılabilmektedir. Bunun yanında kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır (44).

Karaciğer Kanseri: Genellikle hepatoselüler karsinom formunda görülmektedir. Kronik karaciğer hastalıkları ile yakından ilişkilidir. Hepatit, kronik alkol tüketimi, yağlı karaciğer hastalığı, siroz gibi faktörler bu kanser gelişimi ile yakından ilişkilidir. Sessiz ilerleyen bir kanser türüdür. Hastalık ilerledikçe, kilo kaybı, ağrı, sarılık gibi belirtiler gösterir. Teşhisinde; ultrason, dinamik kontrastlı BT veya MR kullanılır. Tedavisinde cerrahi rezeksiyon, kısmi ablasyon, karaciğer nakli kullanılmaktadır (45).

SONUÇ

İnsanlıkla beraber var olan ve sürekli değişime uğrayan kanser, günümüzde hala önemli bir sorun olarak çeşitli problemlere yol açmaktadır. Bu hastalığın önlenmesi, tedavisi ve hastalıktan korunmak için kanser biyolojisinin ve altta yatan mekanizmaların anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Gelişen teknoloji ve sağlık kültürü ile birlikte erken tanı/müdahale mümkün olmakla birlikte maruziyet, insan ömrünün uzaması gibi faktörler tabloyu olumsuz hale getirmektedir. Farklı tedavi seçeneklerinin kullanılabilmesi kanser tedavisinde önemli gelişmelerin yaşanacağı tahmin edilmektedir. Özellikle kanser aşı çalışmalarını umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell [Internet]. 2000 Jan 7 [cited 2022 Jan 2];100(1):57–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647931/>
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229–63.
4. Sever A, Toy Y, Erdoğan MK, Gündoğdu R. Kemoterapide Kullanılan Güncel Fitokimyasallar. Muş Alparslan Üniversitesi Sağlık Bilim Derg. 2023;3(1):64–76.
5. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. World J Clin Oncol. 2016;7(1):54–86.
6. Katzke VA, Kaaks R, Kühn T. Lifestyle and cancer risk. Cancer J. 2015;21(2):104–10.

7. Ashford NA, Bauman P, Brown HS, Clapp RW, Finkel AM, Gee D, et al. Cancer risk: role of environment. *Science* (80-). 2015;347(6223):727.
8. Toy Y, Gundogdu R, Sever A, Erdoğan Mk. Defektif Homolog Rekombinasyon DNA Tamiri ve PARP İnhibisyonu Arasındaki Sentetik Letal Etkileşim. *J Inst Sci Technol*. 12(4):2459–75.
9. Schiller JT, Lowy DR. Virus infection and human cancer: an overview. *Viruses Hum Cancer from Basic Sci to Clin Prev*. 2013;1–10.
10. Tu H, Wen CP, Tsai SP, Chow W-H, Wen C, Ye Y, et al. Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *Bmj*. 2018;360.
11. Maman S, Witz IP. A history of exploring cancer in context. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(6):359–76.
12. Patel A. Benign vs malignant tumors. *JAMA Oncol*. 2020;6(9):1488.
13. Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Reviews Cancer*. 2009;1796(2):293–308.
14. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208:573–83.
15. Matthew J, Vishwakarma V, Le TP, Agsunod RA, Chung S. Coordination of cell cycle and morphogenesis during organ formation. *Elife*. 2024;13:e95830.
16. Carlton JG, Jones H, Eggert US. Membrane and organelle dynamics during cell division. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(3):151–66.
17. Li H, Peng X, Wang Y, Cao S, Xiong L, Fan J, et al. Atg5-mediated autophagy deficiency in proximal tubules promotes cell cycle G2/M arrest and renal fibrosis. *Autophagy*. 2016;12(9):1472–86.
18. Sun P, Wu H, Huang J, Xu Y, Yang F, Zhang Q, et al. Porcine epidemic diarrhea virus through p53-dependent pathway causes cell cycle arrest in the G0/G1 phase. *Virus Res*. 2018;253:1–11.
19. Nakayama K-I, Hatakeyama S, Nakayama K. Regulation of the cell cycle at the G1-S transition by proteolysis of cyclin E and p27Kip1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282(4):853–60.
20. Murray AW. Recycling the cell cycle: cyclins revisited. *Cell*. 2004;116(2):221–34.
21. Caon I, Bartolini B, Parnigoni A, Caravà E, Moretto P, Viola M, et al. Revisiting the hallmarks of cancer: The role of hyaluronan. In: *Seminars in Cancer Biology*. Elsevier; 2020. p. 9–19.
22. Matthews HK, Bertoli C, de Bruin RAM. Cell cycle control in cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):74–88.
23. J. Gordon Betts, Kelly A. Young, James A. Wise, Eddie Johnson, Brandon Poe, Dean H. Kruse, Oksana Korol, Jody E. Johnson, Mark Womble PD. *Anatomy and Physiology*. Houston, Texas: OpenStax; 2013.
24. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. *Anticancer Res [Internet]*. 2020 Nov 1 [cited 2023 Feb 20];40(11):6009–15. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/40/11/6009>
25. Weinberg RA. *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes*. 2020;21(1):1–9. Available from: <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
26. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 2020;80(14):2969–74.
27. Dang C V. MYC on the path to cancer. *Cell*. 2012;149(1):22–35.
28. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(3):172–83.
29. Harari D, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene*. 2000;19(53):6102–14.
30. Speidel D. The role of DNA damage responses in p53 biology. *Arch Toxicol*. 2015 Apr;89(4):501–17.

31. Giacinti C, Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene* [Internet]. 2006 Aug 28 [cited 2023 Feb 20];25(38):5220–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/1209615>
32. Ye Y-T, Zhong W, Sun P, Wang D, Wang C, Hu L-M, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway. *J Ethnopharmacol.* 2017;200:107–16.
33. Yata K, Bleuyard J-Y, Nakato R, Ralf C, Katou Y, Schwab RA, et al. BRCA2 coordinates the activities of cell-cycle kinases to promote genome stability. *Cell Rep.* 2014;7(5):1547–59.
34. Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet.* 2016;78–83.
35. Van Roy F, Berx G. The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cell Mol life Sci.* 2008;65(23):3756–88.
36. Tsang JYS, Gary MT. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(1):27–35.
37. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LFA, et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol A J Pathol Soc Gt Britain Irel.* 2008;216(2):141–50.
38. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):197.
39. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2(1):14.
40. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician.* 2014;89(9):731–8.
41. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care Clin Off Pract.* 2016;43(4):661–75.
42. Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer.* 1973;32(4):890–7.
43. Wéber A, Morgan E, Vignat J, Laversanne M, Pizzato M, Runggay H, et al. Lung cancer mortality in the wake of the changing smoking epidemic: a descriptive study of the global burden in 2020 and 2040. *BMJ Open.* 2023;13(5):e065303.
44. Kleeff J, Reiser C, Hinz U, Bachmann J, Debus J, Jaeger D, et al. Surgery for recurrent pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2007;245(4):566–72.
45. Liu C-Y, Chen K-F, Chen P-J. Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(9):a021535.

BÖLÜM 2

HÜCRESEL TEMELLER VE NORMAL HÜCRE DÖNGÜSÜ

Gözde ARKALI¹
Fatma Beril KOÇYİĞİT²

GİRİŞ

Canlı organizmaların en küçük yapı ve işlev birimi olan hücreler, yaşamın sürekliliğini sağlamak için düzenli bir biçimde büyür, çoğalır ve farklılaşırlar. Hücresel faaliyetlerin temelinde enerji üretimi, metabolizma, protein sentezi, iletişim ve çoğalma gibi süreçler bulunur. Süreçlerin doğru şekilde işlemesi hem tek hücreli hem de çok hücreli canlılarda yaşamın sağlıklı biçimde devam etmesi için zorunludur. Bu temel işlevlerin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi ise, hücresel düzeyde gerçekleşen biyokimyasal ve moleküler süreçlerin uyumlu ve düzenli bir biçimde yürütülmesini gerektirmektedir. Nitekim yaşamın en küçük birimi olan hücrede büyüme, bölünme, DNA onarımı, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve programlı hücre ölümü gibi mekanizmalar yüksek düzeyde bir koordinasyon içerisinde işler. Bu süreçlerin bütüncül işleyişi, organizmanın gelişimi, doku homeostazının korunması ve çevresel stres faktörlerine karşı adaptif yanıtların oluşturulması açısından kritik öneme sahiptir (1).

Bu temel süreçlerin düzenlenmesinde hücre döngüsü merkezi bir rol üstlenmektedir. Nitekim canlı organizmaların gelişimi ve doku yenilenmesi, hücre büyümesi ve bölünmesine dayanmakta; bu süreçler ise büyüme faktörleri ve sinyal iletim ağları tarafından kontrol edilmektedir. Birbirini takip eden karmaşık bir olaylar dizisinden oluşan hücre döngüsünde, hücreler genetik materyallerini hatasız bir şekilde çoğaltarak bölünmektedir. Hücre döngüsünün her aşamasında belirli kontrol noktaları görev alır ve bu kontrol mekanizmaları, hatalı DNA replikasyonu ya da kromozomal anormalliklerin bir sonraki aşamaya ilerlemesini engeller (2, 3).

Hücre döngüsünün doğru şekilde ilerleyebilmesi ise doğrudan genetik materyalin bü-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Veterinerlik Fizyolojisi AD., garkali@firat.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0850-7557

² Öğr. Gör, Harran Üniversitesi, Birecik Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, ozgurberil@harran.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-5659-394X

1. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson AD, Lewis J, Raff M, et al. *Essential cell biology*: Garland Science; 2015.
2. Lodish HF. *Molecular cell biology*: Macmillan; 2008.
3. Murray AW, Hunt T. *The cell cycle: an introduction*: Oxford University Press New York; 1993.
4. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. *New England journal of medicine*. 2009;361(15):1475-85.
5. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic pathology*. 2007;35(4):495-516.
6. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *cell*. 2012;149(2):274-93.
7. Lynch M, Marinov GK. The bioenergetic costs of a gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(51):15690-5.
8. Lückmann M, Trauelsen M, Frimurer TM, Schwartz TW. Structural basis for GPCR signaling by small polar versus large lipid metabolites—discovery of non-metabolite ligands. *Current Opinion in Cell Biology*. 2020;63:38-48.
9. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*. 2017;168(4):657-69.
10. Schmoller KM, Skotheim JM. The biosynthetic basis of cell size control. *Trends in cell biology*. 2015;25(12):793-802.
11. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*. 2017;168(6):960-76.
12. Roskoski Jr R. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacological research*. 2012;66(2):105-43.
13. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381-405.
14. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. 2007;26(22):3291-310.
15. Lempiäinen H, Shore D. Growth control and ribosome biogenesis. *Current opinion in cell biology*. 2009;21(6):855-63.
16. Hardie DG. AMPK—sensing energy while talking to other signaling pathways. *Cell metabolism*. 2014;20(6):939-52.
17. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
18. Morgan DO. *The cell cycle: principles of control*: New science press; 2007.
19. Pardee AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science*. 1989;246(4930):603-8.
20. Barnum KJ, O'Connell MJ. *Cell cycle regulation by checkpoints*. Cell cycle control: mechanisms and protocols: Springer; 2014. p. 29-40.
21. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & development*. 1999;13(12):1501-12.
22. Bartek J, Lukas J. DNA damage checkpoints: from initiation to recovery or adaptation. *Current opinion in cell biology*. 2007;19(2):238-23. Musacchio A, Salmon ED. The spindle-assembly checkpoint in space and time. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(5):379-93.
24. McIntosh JR. *Mitosis*. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2016;8(9):a023218.
25. Hunter N. Meiotic recombination: the essence of heredity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2015;7(12):a016618.
26. Levine AJ. p53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery. *Nature Reviews Cancer*. 2020;20(8):471-80.
27. Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*. 2004;432(7015):316-23.
28. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature reviews cancer*. 2009;9(3):153-66.
29. Lindahl T, Barnes D, editors. *Repair of endogenous DNA damage*. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2000: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

30. Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(4):a012583.
31. Jiricny J. Postreplicative mismatch repair. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(4):a012633.
32. Moynahan ME, Jasin M. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(3):196-207.
33. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular cell*. 2010;40(2):179-204.
34. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature reviews genetics*. 2016;17(8):487-500.
35. Chen M, Manley JL. Mechanisms of alternative splicing regulation: insights from molecular and genomics approaches. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2009;10(11):741-54.
36. Bartel DP. Metazoan miRNAs. *Cell*. 2018;173(1):20-51.
37. Sonenberg N, Hinnebusch AG. Regulation of translation initiation in eukaryotes: mechanisms and biological targets. *Cell*. 2009;136(4):731-45.
38. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell*. 2007;128(4):683-92.
39. Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *cell*. 1997;88(3):347-54.
40. Green DR, Droin N, Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunological reviews*. 2003;193(1):70-81.
41. Beltz BS, Pontes M, Helluy SM, Kravitz EA. Patterns of appearance of serotonin and proctolin immunoreactivities in the developing nervous system of the American lobster. *Journal of neurobiology*. 1990;21(4):521-42.
42. Kerr JE, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*. 1972;26(4):239-57.
43. Reed JC. Mechanisms of apoptosis. *The American journal of pathology*. 2000;157(5):1415-30.
44. Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(9):621-32.
45. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(1):47-59.
46. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *science*. 1998;281(5381):1305-8.
47. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RAB, Henson PM. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*. 2000;405(6782):85-90.
48. Pucci B, Kasten M, Giordano A. Cell cycle and apoptosis. *Neoplasia*. 2000;2(4):291-9.
49. AKIN H. Hücre Döngüsü, Döngü Kontrol Genleri, DNA Tamir Mekanizmaları ve Apoptozis. *Türkiye Klinikleri Medical Genetics-Special Topics*. 2017;2(2):69-73.
50. Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell proliferation*. 2003;36(3):165-75.
51. Certo M, Moore VDG, Nishino M, Wei G, Korsmeyer S, Armstrong SA, et al. Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer cell*. 2006;9(5):351-65.

BÖLÜM 3

TÜMÖR MİKROÇEVRESİ VE HÜCRESEL ETKİLEŞİMLER

Tülay ÇETKİN¹

GİRİŞ

Kanser, yalnızca genetik ve epigenetik olarak değişime uğramış tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla açıklanamayacak kadar karmaşık bir hastalık grubudur. Güncel kanser biyolojisi yaklaşımı, tümörlerin çevresindeki hücrel ve hücrel olmayan bileşenlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (1-3). Bu bağlamda tümör mikroçevresi (TME), kanser hücreleri ile stromal hücreler, immün hücreler, damar yapıları, hücre dışı matris bileşenleri ve çözünebilir sinyal moleküllerinin oluşturduğu dinamik bir ekosistem olarak tanımlanmaktadır (2-4). Tümör mikroçevresi; tümörün büyümesi, invazyonu, metastazı, immün sistemden kaçışı ve tedaviye yanıtı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Tarihsel olarak Paget'in "tohum ve toprak" hipoteziyle temelleri atılan bu kavram, günümüzde moleküler biyoloji, immünoloji ve translasyonel onkoloji alanlarında merkezi bir araştırma konusu hâline gelmiştir (1-4).

TÜMÖR MİKROÇEVRESİ KAVRAMSAL ÇERÇEVE

Tümörler, kanser hücreleri ile tümör mikroçevresindeki çok çeşitli normal hücrelerin birlikte oluşturduğu karmaşık ekosistemlerdir. Bu hücrel ve hücrel olmayan bileşenler arasındaki etkileşimler; tümörün oluşumundan ilerlemesine, metastaza ve tedavi yanıtına kadar kanser biyolojisinin tüm yönlerini etkiler (1,2). 1889'da Paget'in "tohum ve toprak" teorisiyle metastazın sadece tümör hücresine değil, aynı zamanda konağın mikroçevresine bağlı olduğu ortaya konmuş; bu fikir 1980'lerde Fidler tarafından deneysel olarak doğrulanmıştır. Hanahan ve Weinberg'in kanserin özelliklerine ilişkin çerçevesi de stromal destek ve immün kaçışın malignitenin temel özellikleri olduğunu vurgulayarak tümör

¹ Öğr. Gör. Dr., Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, tctekin@bingol.edu.tr, ORCID iD: 000-0002-1347-2942

veriler, yalnızca kanser hücrelerini hedefleyen tedavi yaklaşımlarının çoğu zaman yetersiz kaldığını; tümör mikroçevresinin yeniden programlanmasını amaçlayan kombinasyon stratejilerinin daha etkili olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, tümör mikroçevresinin hücresel bileşimi, metabolik özellikleri ve sinyal ağlarının ayrıntılı olarak anlaşılması, gelecekte daha kişiselleştirilmiş ve etkili kanser tedavilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Tümör mikroçevresini hedef alan yaklaşımlar, onkolojide yeni terapötik ufuklar açma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

- 1.Mayer S, Milo T, Isaacson A, et al. The tumor microenvironment shows a hierarchy of cell-cell interactions dominated by fibroblasts. *Nature Communications*. 2023;14(1):5810. doi:10.1038/s41467-023-41518-w
- 2.Yu S, Wang S, Wang X, et al. The axis of tumor-associated macrophages, extracellular matrix proteins, and cancer-associated fibroblasts in oncogenesis. *Cancer Cell International*. 2024;24:335. doi:10.1186/s12935-024-03518-8
- 3.Arneth B. Tumor microenvironment. *Medicina*. 2020;56(1):15. doi:10.3390/medicina56010015
- 4.Almazrouei KM, Mishra V, Pandya H, et al. Tumor microenvironment and its role in cancer progression: an integrative review. *Cureus*. 2025;17(9):e92707. doi:10.7759/cureus.92707
5. Desai SA, Patel VP, Bhosle KP, Nagare SD, Thombare KC. The tumor microenvironment: shaping cancer progression and treatment response. *Journal of Chemotherapy*. 2025;37(1):15-44. doi:10.1080/1120009X.2023.2300224
- 6.Mao X, Xu J, Wang W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Molecular Cancer*. 2021;20:131. doi:10.1186/s12943-021-01428-1
- 7.Zhang Y, Wang C, Li JJ. Revisiting the role of mesenchymal stromal cells in cancer initiation, metastasis and immunosuppression. *Experimental Hematology & Oncology*. 2024;13:64. doi:10.1186/s40164-024-00532-4
- 8.Zhang F, Ma Y, Li D, et al. Cancer-associated fibroblasts and metabolic reprogramming: unraveling the intricate crosstalk in tumor evolution. *Journal of Hematology & Oncology*. 2024;17:80. doi:10.1186/s13045-024-01600-2
- 9.Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Communication and Signaling*. 2020;18:59. doi:10.1186/s12964-020-0530-4
- 10.Wei R, Liu S, Zhang S, et al. Cellular and extracellular components in tumor microenvironment and their application in early diagnosis of cancers. *Analytical Cellular Pathology*. 2020;2020:6283796. doi:10.1155/2020/6283796
- 11.Biray Avci C, Goker Bagca B, Nikanfar M, et al. Tumor microenvironment and cancer metastasis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1442888. doi:10.3389/fphar.2024.1442888
- 12.Shoucair I, Weber Mello F, Jabalee J, et al. The role of cancer-associated fibroblasts and extracellular vesicles in tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6837. doi:10.3390/ijms21186837
- 13.Wright K, Ly T, Kriet M, et al. Cancer-associated fibroblasts: master tumor microenvironment modifiers. *Cancers*. 2023;15(6):1899. doi:10.3390/cancers15061899
- 14.Nedaenia R, Najafgholian S, Salehi R, et al. The role of cancer-associated fibroblasts and exosomal miRNAs-mediated intercellular communication in the tumor microenvironment and

- the biology of carcinogenesis: a systematic review. *Cell Death Discovery*. 2024;10(1):380. doi:10.1038/s41420-024-02146-5
15. Gao J, Zhang X, Jiang L, et al. Tumor endothelial cell-derived extracellular vesicles contribute to tumor microenvironment remodeling. *Cell Communication and Signaling*. 2022;20:97. doi:10.1186/s12964-022-00904-5
 16. Zhao Y, Shen M, Wu L, et al. Stromal cells in the tumor microenvironment: accomplices of tumor progression? *Cell Death & Disease*. 2023;14(9):587. doi:10.1038/s41419-023-06110-6
 17. Li YR, Fang Y, Lyu Z, et al. Exploring the dynamic interplay between cancer stem cells and the tumor microenvironment: implications for novel therapeutic strategies. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21:686. doi:10.1186/s12967-023-04575-9
 18. Marozzi M, Parnigoni A, Negri A, et al. Inflammation, extracellular matrix remodeling, and proteostasis in tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8102. doi:10.3390/ijms22158102
 19. Baghban R, Roshangar L, Jahanban-Esfahlan R, et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Communication and Signaling*. 2020;18:59. doi:10.1186/s12964-020-0530-4
 20. Tiwari A, Trivedi R, Lin SY. Tumor microenvironment: barrier or opportunity towards effective cancer therapy. *Journal of Biomedical Science*. 2022;29(1):83. doi:10.1186/s12929-022-00866-3
 21. Prieto-Vila M, Yoshioka Y, Ochiya T. Biological functions driven by mRNAs carried by extracellular vesicles in cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:620498. doi:10.3389/fcell.2021.620498
 22. Guo S, Deng CX. Effect of stromal cells in tumor microenvironment on metastasis initiation. *International Journal of Biological Sciences*. 2018;14(14):2083–2093. doi:10.7150/ijbs.25720
 23. Mitchell MI, Loudig O. Communicator extraordinaire: extracellular vesicles in the tumor microenvironment are essential local and long-distance mediators of cancer metastasis. *Biomedicines*. 2023;11(9):2534. doi:10.3390/biomedicines11092534
 24. Peng Z, Tong Z, Ren Z, et al. Cancer-associated fibroblasts and its derived exosomes: a new perspective for reshaping the tumor microenvironment. *Molecular Medicine*. 2023;29(1):66. doi:10.1186/s10020-023-00665-y
 25. Ten A, Kumeiko V, Farniev V, et al. Tumor microenvironment modulation by cancer-derived extracellular vesicles. *Cells*. 2024;13(8):682. doi:10.3390/cells13080682
 26. Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, et al. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Research*. 2016;18(1):84. doi:10.1186/s13058-016-0740-2
 27. Frisbie L, Buckanovich RJ, Coffman L. Carcinoma-associated mesenchymal stem/stromal cells: architects of the pro-tumorigenic tumor microenvironment. *Stem Cells*. 2022;40(8):705–715. doi:10.1093/stmcls/sxac036
 28. Sun L, Cao X, Zhou B, et al. Tumor-associated mesenchymal stem/stromal cells in tumor microenvironment and carcinogenesis. *Experimental Hematology & Oncology*. 2025;14:97. doi:10.1186/s40164-025-00688-7
 29. Guo T, Xu J. Cancer-associated fibroblasts: a versatile mediator in tumor progression, metastasis, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Reviews*. 2024;43(3):1095–1116. doi:10.1007/s10555-024-10186-7
 30. Yang D, Liu J, Qian H, et al. Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. *Experimental & Molecular Medicine*. 2023;55(7):1322–1332. doi:10.1038/s12276-023-01013-0
 31. Jia H, Chen X, Zhang L, et al. Cancer-associated fibroblasts in cancer development and therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2025;18(1):36. doi:10.1186/s13045-025-01688-0
 32. Liu T, Han C, Wang S, et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12:86. doi:10.1186/s13045-019-0770-1

- 33.El Alaa RSA, Al-Mannai W, Darwish N, et al. Adipose-derived stromal cells and cancer-associated fibroblasts: interactions and implications in tumor progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(21):11558. doi:10.3390/ijms252111558
- 34.Ghebremedhin A, Athavale D, Zhang Y, et al. Tumor-associated macrophages as major immunosuppressive cells in the tumor microenvironment. *Cancers*. 2024;16(19):3410. doi:10.3390/cancers16193410
- 35.Yang Y, Li S, To KKW, et al. Tumor-associated macrophages remodel the suppressive tumor immune microenvironment and targeted therapy for immunotherapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2025;44(1):145. doi:10.1186/s13046-025-03377-9
- 36.Chen Y, Song Y, Du W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26:78. doi:10.1186/s12929-019-0568-z
- 37.Hourani T, Holden JA, Li W, et al. Tumor-associated macrophages: origin, recruitment, phenotypic diversity, and targeting. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:788365. doi:10.3389/fonc.2021.788365
- 38.Saeed AF. Tumor-associated macrophages: polarization, immunoregulation, and immunotherapy. *Cells*. 2025;14(10):741. doi:10.3390/cells14100741
- 39.Goswami KK, Bose A, Baral R. Macrophages in tumor: an inflammatory perspective. *Clinical Immunology*. 2021;232:108875. doi:10.1016/j.clim.2021.108875
40. Karimova AF, Khalitova AR, Suezov R, et al. Immunometabolism of tumor-associated macrophages: A therapeutic perspective. *European Journal of Cancer*. 2025;220:115332. doi:10.1016/j.ejca.2025.115332
- 41.Qian Y, Yin Y, Zheng X, et al. Metabolic regulation of tumor-associated macrophage heterogeneity: insights into the tumor microenvironment and immunotherapeutic opportunities. *Biomarker Research*. 2024;12:1. doi:10.1186/s40364-023-00549-7
- 42.Kumari N, Choi SH. Tumor-associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022;41:68. doi:10.1186/s13046-022-02272-x
- 43.Yan S, Wan G. Tumor-associated macrophages in immunotherapy. *FEBS Journal*. 2021;288(21):6174–6186. doi:10.1111/febs.15726
- 44.Dzobo K, Dandara C. The extracellular matrix: its composition, function, remodeling, and role in tumorigenesis. *Biomimetics*. 2023;8(2):146. doi:10.3390/biomimetics8020146
- 45.Zhang M, Zhang B. Extracellular matrix stiffness: mechanisms in tumor progression and therapeutic potential in cancer. *Experimental Hematology & Oncology*. 2025;14(1):54. doi:10.1186/s40164-025-00647-2
- 46.Raskov H, Gaggar S, Tajik A, et al. The matrix reloaded—the role of the extracellular matrix in cancer. *Cancers*. 2023;15(7):2057. doi:10.3390/cancers15072057
- 47.Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010;141(1):52–67. doi:10.1016/j.cell.2010.03.015
- 48.Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):146. doi:10.3390/ijms23010146
- 49.Popova NV, Jücker M. The functional role of extracellular matrix proteins in cancer. *Cancers*. 2022;14(1):238. doi:10.3390/cancers14010238
- 50.Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2019;36(3):171–198. doi:10.1007/s10585-019-09966-1
- 51.Yuan Z, Li Y, Zhang S, et al. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Molecular Cancer*. 2023;22(1):48. doi:10.1186/s12943-023-01744-8
- 52.Jiang X, Wang J, Deng X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020;39(1):204. doi:10.1186/s13046-020-01709-5
- 53.Nyberg P, Salo T, Kalluri R. Tumor microenvironment and angiogenesis. *Frontiers in Bioscience*.

- 2008;13(17):6537–6553. doi:10.2741/3173
54. Kaur G, Roy B. Decoding tumor angiogenesis for therapeutic advancements: mechanistic insights. *Biomedicines*. 2024;12(4):827. doi:10.3390/biomedicines12040827
 55. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1370. doi:10.3389/fonc.2019.01370
 56. Siddhartha R, Garg M. Interplay between extracellular matrix remodeling and angiogenesis in tumor ecosystem. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2023;22(3):291–305. doi:10.1158/1535-7163.MCT-22-0595
 57. Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvascular Research*. 2007;74(2–3):72–84. doi:10.1016/j.mvr.2007.05.003
 58. Yang S, Fang Y, Ma Y, et al. Angiogenesis and targeted therapy in the tumour microenvironment: from basic to clinical practice. *Clinical and Translational Medicine*. 2025;15(4):e70313. doi:10.1002/ctm2.70313
 59. Zhou Z, Zhong H, Wang H, et al. Microenvironmental regulation and remodeling of breast cancer angiogenesis: from basic mechanisms to clinical therapeutic implications. *Discover Oncology*. 2025;16(1):1973. doi:10.1007/s12672-025-03797-1
 60. Zhang X, Ma H, Gao Y, et al. The tumor microenvironment: signal transduction. *Biomolecules*. 2024;14(4):438. doi:10.3390/biom14040438
 61. Abdul-Rahman T, Ghosh S, Badar SM, et al. The paradoxical role of cytokines and chemokines at the tumor microenvironment: a comprehensive review. *European Journal of Medical Research*. 2024;29(1):124. doi:10.1186/s40001-024-01711-z
 62. Shi R, Tang YQ, Miao H. Metabolism in tumor microenvironment: implications for cancer immunotherapy. *MedComm*. 2020;1(1):47–68. doi:10.1002/mco2.6
 63. De Goede KE, Driessen AJM, Van den Bossche J. Metabolic cancer–macrophage crosstalk in the tumor microenvironment. *Biology*. 2020;9(11):380. doi:10.3390/biology9110380
 64. Zhang H, Li S, Wang D, et al. Metabolic reprogramming and immune evasion: the interplay in the tumor microenvironment. *Biomarker Research*. 2024;12:96. doi:10.1186/s40364-024-00646-1
 65. Zhu Y, Li X, Wang L, et al. Metabolic reprogramming and crosstalk of cancer-related fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:988295. doi:10.3389/fendo.2022.988295
 66. Lin J, Rao D, Zhang M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer. *Journal of Hematology & Oncology*. 2024;17:6. doi:10.1186/s13045-024-01527-8
 67. Xie Y, Wang X, Wang W, et al. Epithelial–mesenchymal transition orchestrates tumor microenvironment: current perceptions and challenges. *Journal of Translational Medicine*. 2025;23(1):386. doi:10.1186/s12967-025-06422-5
 68. Gloushankova NA, Zhitnyak IY, Rubtsova SN. Role of epithelial–mesenchymal transition in tumor progression. *Biochemistry (Moscow)*. 2018;83(12):1469–1476. doi:10.1134/S0006297918120052
 69. Lu J, Kornmann M, Traub B. Role of epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(19):14815. doi:10.3390/ijms241914815
 70. Atiya HI, Gorecki G, Garcia GL, et al. Stromal-modulated epithelial-to-mesenchymal transition in cancer cells. *Biomolecules*. 2023;13(11):1604. doi:10.3390/biom13111604
 71. Tse JC, Kalluri R. Mechanisms of metastasis: epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2007;101(4):816–829. doi:10.1002/jcb.21215
 72. Yuan J, Yang L, Zhang H, et al. Decoding tumor microenvironment: EMT modulation in breast cancer metastasis and therapeutic resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2024;181:117714. doi:10.1016/j.biopha.2024.117714
 73. Lu J, Kornmann M, Traub B. Role of epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer.

- International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(19):14815. doi:10.3390/ijms241914815
74. Allgayer H, Mahapatra S, Mishra B, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and cancer metastasis: the status quo of methods and experimental models. *Molecular Cancer*. 2025;24:167. doi:10.1186/s12943-025-02338-2
75. Glaviano A, Lau HSH, Carter LM, et al. Harnessing the tumor microenvironment: targeted cancer therapies through modulation of epithelial–mesenchymal transition. *Journal of Hematology & Oncology*. 2025;18:6. doi:10.1186/s13045-024-01634-6
76. Li Z, Li J, Bai X, et al. Tumor microenvironment as a complex milieu driving cancer progression: a mini review. *Clinical and Translational Oncology*. 2025;27(5):1943–1952. doi:10.1007/s12094-024-03697-w
77. Lefler DS, Manobianco SA, Bashir B. Immunotherapy resistance in solid tumors: mechanisms and potential solutions. *Cancer Biology & Therapy*. 2024;25(1):2315655. doi:10.1080/15384047.2024.2315655
78. Gupta G, Merhej G, Saravanan S, et al. Cancer resistance to immunotherapy: what is the role of cancer stem cells? *Cancer Drug Resistance*. 2022;5(4):981–994. doi:10.20517/cdr.2022.19
79. Kundu M, Butti R, Panda VK, et al. Modulation of the tumor microenvironment and mechanism of immunotherapy-based drug resistance in breast cancer. *Molecular Cancer*. 2024;23(1):92. doi:10.1186/s12943-024-01990-4
80. Wang Y, Zhou H, Ju S, et al. The solid tumor microenvironment and related targeting strategies: a concise review. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1563858. doi:10.3389/fimmu.2025.1563858
81. Lopes CDH, Braganca Xavier C, Torrado C, et al. A comprehensive exploration of agents targeting tumor microenvironment: challenges and future perspectives. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*. 2024;7(4):283–299. doi:10.36401/JIPO-24-23
82. Fang B, Lu Y, Li X, et al. Targeting the tumor microenvironment, a new therapeutic approach for prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2025;28(2):260–269. doi:10.1038/s41391-024-00825-z
83. Yu J, Kong X, Feng Y. Tumor microenvironment-driven resistance to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Drug Resistance*. 2025;8:21. doi:10.20517/cdr.2025.14
84. Kwantwi LB, Rosen ST, Querfeld C. The tumor microenvironment as a therapeutic target in cutaneous T cell lymphoma. *Cancers*. 2024;16(19):3368. doi:10.3390/cancers16193368
85. Datta M, et al. Reprogramming the tumor microenvironment to improve immunotherapy: emerging strategies and combination therapies. *ASCO Educational Book*. 2019;39:165–174. doi:10.1200/EDBK_237987

BÖLÜM 4

METASTAZ VE HÜCRESEL GÖÇ MEKANİZMALARI

*Seda BEYAZ*¹
*Esra ÇEÇEN*²

GİRİŞ

Metastaz, kanser progresyonunun en kritik ve mortal evresini oluşturarak tedavi başarısızlığının ve kansere bağlı mortalitenin büyük bir kısmının temel nedenini oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda ölüm, primer tümörden ziyade uzak organ yayılımlarına bağlı gelişmektedir. Metastatik süreç; primer tümör hücrelerinin yerleşik dokudan ayrılması, derin doku katmanlarına infiltrasyonu, dolaşım sistemine giriş yaparak uzak organlara taşınması, bu organlarda tutunup yerleşmesi ve kolonizasyonu sürdürmesi gibi ardışık ve karmaşık biyolojik aşamalardan meydana gelmektedir. Bu basamakların her biri, tümör hücrelerinin belirgin fenotipik plastisite kazanması ve tümör mikroçevresindeki stromal ile immün hücrelerle karşılıklı etkileşim kurarak bu ortamı kendi lehlerine yeniden şekillendirmesiyle yakından ilişkilidir. Bu dinamik adaptasyon sayesinde metastatik hücreler, bağışıklık sisteminin tümör baskılayıcı mekanizmalarından etkin biçimde kaçabilmektedir. Klinik olarak primer tümörler çoğu zaman cerrahi veya radyoterapi gibi lokal tedavi yöntemleriyle başarıyla kontrol altına alınabilmektedir. Buna karşın metastatik hastalık, birden fazla organın aynı anda etkilenmesiyle ortaya çıkan sistemik bir durum olup yönetimi çok daha zordur (1,2).

Metastatik lezyonlar, yerleştikleri organların temel fizyolojik işlevlerini doğrudan bozmakta; ayrıca salgıladıkları çeşitli biyolojik mediyatörler aracılığıyla vücudun metabolik dengesini geniş ölçekte etkileyerek yaşamı tehdit eden sonuçlara yol açabilmektedir. Aynı hastada primer ve metastatik tümörlerin sistemik tedavilere verdiği yanıtların belirgin şekilde farklı olması ve metastatik hücrelerde sıklıkla gelişen sitotoksik ajan direnci, mevcut tedavi stratejilerinin etkinliğini sınırlamaktadır (2,3).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji AD., sbeyaz@firat.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0436-8112

² Uzm. Dr., Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, inciesra@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-2137-1179
DOI: 10.37609/akya.3997. c3350

KAYNAKLAR

1. Qian CN, Mei Y, Zhang J. Cancer metastasis: Issues and challenges. *Chinese Journal of Cancer*. 2017;36(1):38–42.
2. Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell*. 2023;186(8):1564–1579.
3. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017;168(4):670–691.
4. Sarkar S, Horn G, Moulton K, et al. Cancer development, progression, and therapy: An epigenetic overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(10):21087–21113.
5. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006;127(4):679–695.
6. Geiger TR, Peepers DS. Metastasis mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*. 2009;1796(2):293–308.
7. Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *The Lancet*. 2007;369(9574):1742–1757.
8. Chaffer CL, San Juan BP, Lim E. EMT, cell plasticity and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016;35(4):645–654.
9. Heerboth S, Housman G, Leary M, et al. EMT and tumor metastasis. *Clinical and Translational Medicine*. 2015;4(1):6–19.
10. Smith BN, Bhowmick NA. Role of EMT in metastasis and therapy resistance. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;5(2):2–17.
11. David JM, Rajasekaran AK. Dishonorable discharge: the oncogenic roles of cleaved E-cadherin fragments. *Cancer Research*. 2012;72(12):2917–2923.
12. Taube JH, Herschkowitz JI, Komurov K, et al. Core epithelial-to-mesenchymal transition interactome gene-expression signature is associated with claudin-low and metaplastic breast cancer subtypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(35):15449–15454.
13. Nieto MA, Huang RYJ, Jackson RA. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166(1):21–45.
14. Novikov NM, Zolotaryova SY, Gautreau AM. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion. *British Journal of Cancer*. 2021;124(1):102–114.
15. Alonso-Matilla R, Provenzano PP, Odde DJ. Physical principles and mechanisms of cell migration. *NPJ Biological Physics and Mechanics*. 2025;2(1):2–9.
16. Paul CD, Mistriotis P, Konstantopoulos K. Cancer cell motility: Lessons from migration in confined spaces. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(2):131–140.
17. Chiang SP, Cabrera RM, Segall JE. Tumor cell intravasation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2016;311(1):C1–C14.
18. Zavyalova MV, Denisov EV, Tashireva LA, et al. Intravasation as a key step in cancer metastasis. *Biochemistry (Moscow)*. 2019;84(7):762–772.
19. Bockhorn M, Jain RK, Munn LL. Active versus passive mechanisms in metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed? *The Lancet Oncology*. 2007;8(5):444–448.
20. Sznurkowska MK, Aceto N. The gate to metastasis: key players in cancer cell intravasation. *The FEBS Journal*. 2022;289(15):4336–4354.
21. Konstantopoulos K, Thomas SN. Cancer cells in transit: the vascular interactions of tumor cells. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2009;11(1):177–202.
22. Fabisiewicz A, Grzybowska E. CTC clusters in cancer progression and metastasis. *Medical Oncology*. 2017;34(1):12–22.
23. Sökeland G, Schumacher U. The functional role of integrins during intra-and extravasation within the metastatic cascade. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):12–31.
24. Ma YHV, Middleton K, You L, et al. A review of microfluidic approaches for investigating cancer extravasation during metastasis. *Microsystems & Nanoengineering*. 2018;4(1):1–13.
25. Strell C, Entschladen F. Extravasation of leukocytes in comparison to tumor cells. *Cell Communication and Signaling*. 2008;6(1):10–23.

26. Leong HS, Robertson AE, Stoletov K, et al. Invadopodia are required for cancer cell extravasation and are a therapeutic target for metastasis. *Cell Reports*. 2014;8(5):1558–1570.
27. Paterlini-Brechot P, Benali NL. Circulating tumor cells (CTC) detection: Clinical impact and future directions. *Cancer Letters*. 2007;253(2):180–204.
28. Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*. 2016;529(7586):298–306.
29. Cao Z, Ding BS, Guo P, et al. Angiocrine factors deployed by tumor vascular niche induce B cell lymphoma invasiveness and chemoresistance. *Cancer Cell*. 2014;25(3):350–365.

BÖLÜM 5

KANSERİN METABOLİK YENİDEN PROGRAMLANMASI

Havva AYBEK¹

GİRİŞ

Kanser oluşumu, onkojenik mutasyonların hem doğrudan hem de dolaylı etkileri sonucunda hücre metabolizmasının yeniden programlanmasına dayanır. Kanser hücrelerine özgü metabolik değişikliklere ilişkin ilk gözlemler yaklaşık bir asır önce yapılmış olsa da, kanser metabolizması alanı son on yılda yeniden ilgi odağı haline gelmiştir. Kanser hücreleri çoğu zaman yapılan besin açısından kısıtlı bir ortamdan gerekli besinleri edinme ve bu besinleri hem canlılığı korumak hem de yeni biyokütle oluşturmak için kullanma konusunda benzersiz bir yeteneğe sahiptir. Kanserle ilişkili metabolik yeniden programlamaya eşlik edebilen hücre içi ve hücre dışı metabolit değişimleri; gen ekspresyonu, hücresel farklılaşma ve tümör mikroçevresinin yapısı üzerinde derin etkiler oluşturmaktadır. Yeni biyokimyasal ve moleküler biyolojik araçların gelişmesiyle, kanser hücresi metabolizması üzerine yapılan çalışmalar, tümör oluşumunun çeşitli aşamalarında tümörle ilişkili metabolik değişikliklerin mekanizmaları ve işlevsel sonuçları hakkındaki anlayışımızı genişletmiştir. Bu doğrultuda, tümör oluşumuyla ilişkili metabolik yeniden programlamanın belirgin özelliklerini ele almakta ve bu özelliklerin tümör gelişiminin başlaması ve sürdürülmesine olan işlevsel katkılarını incelemekteyiz (1). Metabolik yeniden programlama, malignitenin ayırt edici özelliklerinden biridir. Tümör biyolojisine ilişkin bilgiler derinleştikçe, tümör metabolizmasının da son derece dinamik ve karmaşık olduğu giderek daha iyi anlaşılmaktadır. İnsan tümörleri arasında gözlenen belirgin metabolik heterojenlik, metabolik zaafardan yararlanan tedavilerin geliştirilmesinde bir zorluk oluşturmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bir tümörün metabolik özelliklerinin ve tercihlerinin kanser ilerlemesi sırasında değişebildiğini ortaya koymuştur. Bu durum, aynı hastada veya deneysel modelde bile, primer tümörler ve metastatik kanser arasında farklı zaaf kümeleri oluşturmaktadır. Bu bağlamda, kanserde metabolik yeniden programlama ile ilgili yeni

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, haybek@bingol.edu.tr, ORCID iD: 0000-0000-1700-8480

KAYNAKLAR

1. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* 2016;23(1):27–47. doi:10.1016/j.cmet.2015.12.006
2. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science.* 2020;368(6487):eaaw5473. doi:10.1126/science.aaw5473
3. Yoshida GJ. Metabolic reprogramming: The emerging concept and associated therapeutic strategies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:111. doi:10.1186/s13046-015-0221-y
4. Han J, Li Q, Chen Y, Yang Y. Recent metabolomics analysis in tumor metabolism reprogramming. *Front Mol Biosci.* 2021;8:763902. doi:10.3389/fmolb.2021.763902
5. Nong S, Wei H, Zhang Y, Sun T, Peng X. Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutic targets. *Mol Oncol.* 2023;17(3):587–608. doi:10.1002/mco2.218
6. Xiao Y, Wang S, Zhang Y, Liu J. Emerging therapies in cancer metabolism. *Cell Rep Med.* 2023;4(12):101234. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101234
7. Warburg O. The metabolism of carcinoma cells. *J Cancer Res.* 1925;9:148–63.
8. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol.* 1927;8:519–30.
9. Marchiq I, Pouyssegur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H⁺ symporters. *J Mol Med.* 2016;94:155–71. doi:10.1007/s00109-015-1373-7
10. Payen VL, Mina E, Van Hee VF, Porporato PE, Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in cancer. *Mol Metab.* 2020;33:48–66. doi:10.1016/j.molmet.2019.12.012
11. Polet F, Feron O. Endothelial cell metabolism and tumour angiogenesis: Glucose and glutamine as essential fuels and lactate as the driving force. *J Intern Med.* 2013;273:156–65. doi:10.1111/joim.12014
12. Mathew M, Nguyen NT, Bhutia YD, Sivaprakasam S, Ganapathy V. Metabolic signature of Warburg effect in cancer: An effective and obligatory interplay between nutrient transporters and catabolic/anabolic pathways to promote tumor growth. *Cancers.* 2024;16(3):504. doi:10.3390/cancers16030504
13. Reina-Campos M, Diaz-Meco MT, Moscat J. The complexity of the serine glycine one-carbon pathway in cancer. *J Cell Biol.* 2020;219:e201907022. doi:10.1083/jcb.201907022
14. Pan S, Fan M, Liu Z, Li X, Wang H. Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer. *Int J Oncol.* 2021;58:158–70. doi:10.3892/ijo.2020.5131
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
16. Li X, Peng X, Li Y, Wei S, He G, Liu J, Li X, Yang S, Li D, Lin W, Fang J, Yang L, Li H. Glutamine addiction in tumor cell: Oncogene regulation and clinical treatment. *Cell Commun Signal.* 2024;22:12. doi:10.1186/s12964-023-01449-x
17. Eagle H, Oyama VI, Levy M, Horton CL, Fleischman R. The growth response of mammalian cells in tissue culture to L-glutamine and L-glutamic acid. *J Biol Chem.* 1956;218(2):607–16.
18. Kodama M, Oshikawa K, Shimizu H, Yoshioka S, Takahashi M, Izumi Y, et al. A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):1320. doi:10.1038/s41467-020-15136-7
19. Ijare OB, Hambarde S, Brasil Da Costa FH, Lopez S, Sharpe MA, Helekar SA, et al. Glutamine anaplerosis is required for amino acid biosynthesis in human meningiomas. *Neuro-Oncol.* 2022;24(4):556–68. doi:10.1093/neuonc/noab265
20. Bergström J, Fürst P, Norée LO, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol.* 1974;36(6):693–7. doi:10.1152/jappl.1974.36.6.693
21. Yang L, Moss T, Mangala LS, Marini J, Zhao H, Wahlig S, et al. Metabolic shifts toward glutamine regulate tumor growth, invasion, and bioenergetics in ovarian cancer. *Mol Syst Biol.* 2014;10(5):728. doi:10.15252/msb.20145192

22. Tennant DA, Duran RV, Boulahbel H, Gottlieb E. Metabolic transformation in cancer. *Carcinogenesis*. 2009;30(8):1269–80. doi:10.1093/carcin/bgp146
23. Kandasamy P, Zlobec I, Nydegger DT, Pujol Giménez J, Bhardwaj R, Shirasawa S, et al. Oncogenic KRAS mutations enhance amino acid uptake by colorectal cancer cells via the Hippo signaling effector YAP1. *Mol Oncol*. 2021;15(10):2782–2800. doi:10.1002/1878-0261.13040
24. Hanada K, Kawada K, Nishikawa G, Toda K, Maekawa H, Nishikawa Y, et al. Dual blockade of macropinocytosis and asparagine bioavailability shows synergistic anti-tumor effects on KRAS-mutant colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2021;522:129–41. doi:10.1016/j.canlet.2021.05.014
25. Wong CC, Xu J, Bian X, Wu J, Kang W, Qian Y, et al. In colorectal cancer cells with mutant KRAS, SLC25A22-mediated glutaminolysis reduces DNA demethylation to increase Wnt signaling, stemness, and drug resistance. *Gastroenterology*. 2020;159(6):2163–80.e7. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.014
26. Najumudeen AK, Ceteci F, Fey SK, Hamm G, Steven RT, Hall H, et al. The amino acid transporter SLC7A5 is required for efficient growth of KRAS-mutant colorectal cancer. *Nat Genet*. 2021;53(1):16–26. doi:10.1038/s41588-020-00753-6
27. Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese RV Jr. Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metab*. 2013;18(2):153–61. doi:10.1016/j.cmet.2013.05.017
28. Baenke F, Peck B, Miess H, Schulze A. Hooked on fat: The role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Dis Model Mech*. 2013;6(6):1353–63. doi:10.1242/dmm.011338
29. Khan I, Ullah N, Zubair H, Hedayat Khan M, Anwar S, Khan S. Lipid metabolism in cancer: A systematic review. *Clin Nutr Open Sci*. 2021;36:100–10. doi:10.1016/j.nutos.2021.09.003
30. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nat Cell Biol*. 2018;20:745–54. doi:10.1038/s41556-018-0124-1
31. Moindjie H, Rodrigues-Ferreira S, Nahmias C. Mitochondrial metabolism in carcinogenesis and cancer therapy. *Cancers*. 2021;13(13):3311. doi:10.3390/cancers13133311
32. Chaban Y, Boekema EJ, Dudkina NV. Structures of mitochondrial oxidative phosphorylation supercomplexes and mechanisms for their stabilisation. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2014;1837:418–26. doi:10.1016/j.bbabi.2013.10.002
33. Wu H, Ying M, Hu X. Lactic acidosis switches cancer cells from aerobic glycolysis back to dominant oxidative phosphorylation. *Oncotarget*. 2016;7:40621–40629. doi:10.18632/oncotarget.9770
34. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, Jang C, Teng X, Lu W, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature*. 2017;551:115–8. doi:10.1038/nature24057
35. Hsieh AL, Walton ZE, Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. MYC and metabolism on the path to cancer. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;43:11–21. doi:10.1016/j.semcdb.2015.08.003
36. Ma Q, Zhang W, Wu K, Shi L. The roles of KRAS in cancer metabolism, tumor microenvironment and clinical therapy. *Mol Cancer*. 2025;24:14. doi:10.1186/s12943-024-01400-x
37. Su WY, Tian LY, Guo LP, Huang LQ, Gao WY. PI3K signaling regulated metabolic reprogramming: From mechanism to application. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(5):188952. doi:10.1016/j.bbcan.2023.188952
38. Liu J, Zhang C, Hu W, Feng Z. Tumor suppressor p53 and metabolism. *J Mol Cell Biol*. 2019;11(4):284–92. doi:10.1093/jmcb/mjz005
39. Hardie DG, Alessi DR. LKB1 and AMPK and the cancer–metabolism link: Ten years after. *BMC Biol*. 2013;11:36. doi:10.1186/1741-7007-11-36
40. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778–89. doi:10.1002/ijc.33588
41. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

42. Khan M, Maryam A, Zhang C, Mehmood T, Ma T, Ma Y. Metabolic reprogramming in cancer cells: Emerging molecular mechanisms and novel therapeutic approaches. *Biomed Res Int.* 2022;2022:4215489. doi:10.1155/2022/4215489
43. Lukey MJ, Katt WP, Cerione RA. Targeting amino acid metabolism for cancer therapy. *Drug Discov Today.* 2017;22(5):796–804. doi:10.1016/j.drudis.2016.12.003
44. Xia L, Oyang L, Lin J, Tan S, Han Y, Wu N, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer.* 2021;20(1):28. doi:10.1186/s12943-021-01324-3hompson G, Galindo C. School–family relationships, school satisfaction and the academic achievement of young people. *Educational Review.* Routledge; 2017;69(2): 248–265.doi:10.1080/00131911.2016.1207613

BÖLÜM 6

KANSER VE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

Ceylan BOZYİĞİT¹

HÜCRE VE KANSERİN HÜCRESEL TEMELİ

Hücre, canlı bir organizmanın bağımsız olarak işlev görebilen en küçük yapı birimine denir. Bakteri kadar küçük ve tek başına yaşayabilen canlılar da hücresel yapıya sahiptir. İnsan anatomisinde yer alan tüm yapılar hücrelerden oluşur. Fizyolojik işlevlerin büyük bölümü ise hücreler tarafından gerçekleştirilmekte veya başlatılmaktadır. İnsan hücreleri, su bazlı bir sıvı olan sitoplazma ile organel adı verilen küçük işlevsel birimleri çevreleyen esnek bir zardan oluşmaktadır. İnsanlarda olduğu gibi tüm organizmalarda hücreler yaşamın temel işlevlerini yerine getirmektedirler.

Hücreler benzer yapı ve işlevdeki hücreler bir araya gelerek dokuları, dokular ise bir araya gelerek organları oluşturur. Farklı doku türlerinin birleşmesiyle meydana gelen organlar, vücudun belirli işlevlerini yerine getirmektedirler. Organların bir araya gelmesiyle oluşan organ sistemleri ise organizmanın yaşamsal gereksinimlerini karşılamak ve temel fizyolojik süreçleri yürütmek için birlikte çalışmaktadırlar.

Vücudu oluşturan hücreler belirli bir düzen ve iş bölümü içinde çalışıp vücutta dengeyi (homeostaziyi) sağlarlar. Böylece bu süreçte hücreler belirli bir hızda çoğalır, yaşlanan veya hasar gören hücreler ise yine belirli bir hızda yok edilebilmektedir. Ancak bu düzenli döngü bozulduğunda, hücreler kontrolsüz bir biçimde çoğalmaya başlar. Bu düzenli döngü bozulduğunda kanser adı verilen hastalık oluşmaktadır (1,2).

Kanser (Cancer) teriminin etimolojik kökeni, Latince’de “yengeç” anlamına gelen cancer veya Yunanca kökenli karkinos (carcinos) kelimelerine dayanmaktadır. Bu isimlendirme, lezyonların dokuda oluşturduğu sert ve çevresine yayılan yapının morfolojik olarak yengece benzerliği nedeniyle tarihsel süreçte kullanılmıştır (3).

Kanser hücrelerinde normal hücrelere kıyasla hem yapısal hem de işlevsel farklılıklar görülebilmektedir. Bazı hücreler normal görevlerini yerine getiremezken, bazıları ise normalde bulunmayan yeni işlevler kazanabilmektedirler. Kontrolsüz biçimde çoğalan bu

¹ Uzm. Dr., Bingöl Üniversitesi, cbozygt@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-5900-0593
DOI: 10.37609/akya.3997. c3352

Ayrıca, antikanser tedavilerinin etkinliğini artırma potansiyeline sahip immünoterapi ile metabolik müdahalelerin varsayımsal kombinasyonlarını değerlendiren çalışmaların artması, kanser tedavisi açısından umut vadetmektedir (18).

SONUÇ

Sonuç olarak, kanser hücreleri ile bağışıklık sistemi arasındaki biyolojik ve metabolik etkileşimlerin bütüncül biçimde aydınlatılması, immünoterapötik yaklaşımların klinik etkinliğini artırma ve hasta bazlı, daha güvenli ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayarak kanserle mücadelede umut verici bir perspektif sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. OpenStax College. *Anatomi ve fizyoloji*. 2nd ed. Houston (TX): Rice University Press; 2023. Bölüm 1.2, İnsan vücudunun yapısal organizasyonu. Available from: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-2-structural-organization-of-the-human-body>
2. Karan A. *Kanser ve yaşam kalitesi*. Online Dizgi; 2025.
3. Uçar E. *Kanser ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki ilişkiyi temsil eden modellerin üretilmesi ve incelenmesi [doctoral dissertation]*. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi; 2022.
4. Aliustaoęlu M. *Temel kanser fizyopatolojisi*. *Klinik Geliřim*. 2009;22(3):46–49.
5. Barbaros MB, Dikmen M. *Kanser immünoterapisi*. Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü *Fen Bilimleri Dergisi*. 2015;31(4):177–182.
6. Mellman I, Chen DS, Powles T, Turley SJ. The cancer-immunity cycle: indication, genotype, and immunotype. *Immunity*. 2023;56(10):2188–2205. doi:10.1016/j.immuni.2023.09.011
7. Aytaç A, Barutca S. *Kanser ve immün sistem: sistematik derleme*. *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi*. 2022;7(1).
8. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and immune function. *Nutrients*. 2019;11(8):1933. doi:10.3390/nu11081933
9. Pardoll D. Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention. *Semin Oncol*. 2015;42(4):523–538. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.003
10. Quercia K, Fernandez E. Immunotherapies: how do they work? *Praxis (Bern 1994)*. 2023;112(3):131–134. doi:10.1024/1661-8157/a003971
11. Klenerman P. *The immune system: a very short introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2025.
12. Witkiewicz AK, Kumarasamy V, Sanidas I, Knudsen ES. Cancer cell cycle dystopia: heterogeneity, plasticity, and therapy. *Trends Cancer*. 2022;8(9):711–725. doi:10.1016/j.trecan.2022.04.006
13. Yařar K. *Hücre biyolojisi ve gelişim*. In: *Sağlık & Bilim 2025: Histoloji ve Embriyoloji-I*. Ankara: Sağlık & Bilim Yayınları; 2025. p. 55.
14. Dakal TC, Dhabhai B, Pant A, Moar K, Chaudhary K, Yadav V, et al. *Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler: kanserlerdeki işlevler ve roller*. *MedComm*. 2024;5(6):e582.
15. Dunders G. *Mikrobiyolojide bağışıklık tepkisi*. Cilt 3. Cambridge: Stanford Books.
16. Bařkan EB. *T hücre immünitesi*. *Turkderm*. 2013.
17. Esenboęa S, Tezcan İ. *B hücre gelişimi ve fonksiyonları*. In: *Olgular eşliğinde doğuştan bağışıklık kusurları: antikor eksiklikleri*. 5. baskı.
18. Xia L, Oyang L, Lin J, Tan S, Han Y, Wu N, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer*. 2021;20(1):28. doi:10.1186/s12943-021-01316-8

BÖLÜM 7

KANSER TANISI VE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇLER

Tülay ÇETKİN¹

GİRİŞ

Kanser, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kompleks bir hastalık olup, erken evrede tanı konulması sağkalım oranlarını anlamlı biçimde artırır; erken yakalanan vakalarda tedavi etkinliği daha yüksek ve komplikasyon oranı daha düşüktür (1,2,3). Bu nedenle kanser tarama ve erken tanı programları, özellikle tümörün belirti vermediği dönemlerde devreye girerek mortalitenin azaltılmasında kritik rol oynar (1,3).

Geleneksel tanı yöntemleri, görüntüleme ve histopatolojik değerlendirme gibi morfolojik temelli yaklaşımlara dayanmakla birlikte, özellikle erken evre kanserlerde duyarlılık ve özgüllüklerini sınırlı ölçüde gösterebilir; bu durum tanı doğruluğunu etkileyebilir ve hastanın invaziv prosedürlere maruz kalmasına yol açabilir (2-4). Bu sınırlamalar, son yıllarda geliştirilen moleküler tanı tekniklerinin önemini artırmış; özellikle moleküler biyobelirteçler, tümörün genetik, epigenetik ve proteomik profillerini tanımlayarak kanserin tanı, izlem, prognostik değerlendirme ve terapötik yanıt takibinde yüksek çözünürlük sağlar (2-5).

Moleküler biyobelirteçler, hassas onkoloji yaklaşımının temelini oluşturarak kişiye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine imkân verir; bu biyobelirteçlerin tanımlanması ve klinik uygulamaya entegrasyonu, klasik yöntemlerin ötesine geçen bir tanı paradigması oluşturmaktadır (1,3,5,6).

KANSER TANISINDA KULLANILAN TEMEL YAKLAŞIMLAR

Klasik kanser tanı süreçleri, hastanın kapsamlı klinik değerlendirmesi ve anamnezinin alınması ile başlar; bu aşamada semptomların niteliği, süresi ve risk faktörleri ayrıntı-

¹ Öğr. Gör. Dr., Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, tcetkin@bingol.edu.tr, ORCID iD: 000-0002-1347-2942

SONUÇ

Kanser tanısı ve prognozunun belirlenmesi, hastalığın heterojen yapısı ve biyolojik karmaşıklığı nedeniyle multidisipliner ve çok katmanlı bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu bağlamda moleküler biyobelirteçler, klasik tanı yöntemlerini tamamlayan ve çoğu durumda aşan bir klinik değer sunarak modern onkolojinin temel yapı taşlarından biri hâline gelmiştir. Genetik, epigenetik, transkriptomik ve proteomik düzeyde tanımlanan biyobelirteçler, yalnızca kanserin varlığını saptamakla kalmayıp, tümörün biyolojik davranışı, agresifliği, tedaviye yanıt potansiyeli ve prognozu hakkında da kapsamlı bilgiler sağlamaktadır.

Kanser tiplerine özgü biyobelirteçlerin tanımlanması, özellikle erken tanı, risk sınıflandırması ve hastalık izleminde önemli klinik kazanımlar sunmaktadır. Meme, over, akciğer ve kolorektal kanserler başta olmak üzere pek çok solid tümörde kullanılan serum belirteçleri ve moleküler göstergeler, hastalık evresi ve sağkalım ile anlamlı ilişkiler göstermektedir. Bununla birlikte, tekil biyobelirteçlerin sınırlı duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle, çoklu biyobelirteç panellerinin ve entegre tanı yaklaşımlarının önemi giderek artmaktadır.

Sonuç olarak, moleküler biyobelirteçlerin klinik uygulamalara entegrasyonu, kanser tanı ve prognoz süreçlerini daha hassas, öngörülebilir ve kişiselleştirilmiş hâle getirmektedir. Gelecekte biyobelirteç temelli tanı stratejilerinin standart klinik algoritmalara daha güçlü biçimde entegre edilmesi, kanser yönetiminde hasta sonuçlarını iyileştirecek temel gelişmelerden biri olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

- 1.Sarhadi VK, Armengol G. Molecular biomarkers in cancer. *Biomolecules*. 2022;12(8):1021. doi:10.3390/biom12081021
- 2.Liu H, Karsidag I, Golin R, et al. Bridging discovery and treatment: Cancer biomarker. *Cancers*. 2025;17(22):3720. doi:10.3390/cancers17223720
- 3.Tuncer Z. Biomarkers. *Gevher Nesibe Journal of Medical and Health Sciences*. 2023;8(2):366–370. doi:10.5281/zenodo.7926896
- 4.Uygur MM, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2021;28:100402. doi:10.1016/j.ctarc.2021.100402
- 5.Huang G, Chen R, Lu N, et al. Combined evaluation of preoperative serum CEA and CA125 as an independent prognostic biomarker in patients with early-stage cervical adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2020;13:5155–5164. doi:10.2147/OTT.S250614
- 6.Strum S, Vincent M, Gipson M, et al. Assessment of serum tumor markers CEA, CA-125, and CA19-9 as adjuncts in non-small cell lung cancer management. *Oncotarget*. 2024;15:381–388. doi:10.18632/oncotarget.28566
- 7.Rostami S, Stutterheim HW, Maxouri O, et al. Imaging of cancer of unknown primary: A systematic literature review of the past, present, and future. *British Journal of Radiology*.

- 2025;98(1172):1209–1226. doi:10.1093/bjr/tqaf039
8. Pulumati A, Dwarakanath BS, Verma A, et al. Technological advancements in cancer diagnostics: Improvements and limitations. *Cancer Reports*. 2023;6(2):e1764. doi:10.1002/cnr2.1764
 9. Mohammadzadeh S, Mohebbi A, Moradi Z, et al. Comparing diagnostic performance of PET/CT, MRI, and CT in characterization of cN0 head and neck squamous cell carcinoma. *Radiography*. 2025;31(2):102902. doi:10.1016/j.radi.2025.102902
 10. Engbersen MP, Van Driel W, Lambregts D, Lahaye M. The role of CT, PET-CT, and MRI in ovarian cancer. *British Journal of Radiology*. 2021;94(1125):20210117. doi:10.1259/bjr.20210117
 11. Tetikoğlu E, Bilgili Tetikoğlu E. Yeni nesil dizileme teknolojilerinin kanser tanısındaki yeri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*. 2025;39(1):1–10.
 12. Parums DV. Tumour biomarkers and personalised cancer therapy. *Medical Science Monitor*. 2023;29:e939420. doi:10.12659/MSM.939420
 13. Bayram F, Ergül N. Kanser tanı ve takibinde kullanılan moleküler patoloji yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Tıbbi Genetik Dergisi*. 2021;6(2):85–95.
 14. Aydın Meriçöz Ç, Güler G, Önder S. The comparison of real-time PCR and mutation-specific immunohistochemistry in EGFR mutation analysis of non-small cell lung carcinomas. *Hitit Medical Journal*. 2024;6(2):117–125. doi:10.52827/hititmedj.1351295
 15. Isaac A, Parums DV. Next-generation sequencing in oncology: Clinical applications and future perspectives. *Medical Science Monitor*. 2025;31:e941230. doi:10.12659/MSM.941230
 16. Ma X, Zhu L, Wu X, et al. Liquid biopsy in cancer diagnosis and prognosis: Current status and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):42. doi:10.1038/s41392-024-02021-w
 17. Ho JWK, Choi J, Wong SQ. Clinical applications of circulating tumor DNA in solid cancers. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2024;21(2):85–102. doi:10.1038/s41571-023-00798-4
 18. Tetikoğlu E, Bilgili Tetikoğlu E. Kanserde moleküler tanı yöntemleri ve klinik uygulamalar. *Hitit Tıp Dergisi*. 2021;3(2):95–104.
 19. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Molecular Oncology*. 2016;10(5):593–602. doi:10.1016/j.molonc.2016.01.010
 20. Hotz C, Hutchinson L, Boddington S, et al. Genomic biomarkers in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2022;22(11):659–676. doi:10.1038/s41568-022-00483-8
 21. Passaro A, Mok T, Peters S, et al. Recent advances on tumor mutational burden and actionable genomic alterations in lung cancer. *Annals of Oncology*. 2024;35(1):12–25. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.007
 22. Malik D, He Y, Kandeel F. Molecular imaging biomarkers for early cancer detection. *Cancers*. 2024;16(3):512. doi:10.3390/cancers16030512
 23. Sha D, Jin Z, Budczies J, et al. Tumor mutational burden as a predictive biomarker in solid tumors. *Cancer Discovery*. 2020;10(12):1808–1825. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0522
 24. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(2):79–92. doi:10.1038/nrc.2016.126
 25. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2016;406(6797):747–752. doi:10.1038/35021093
 26. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics*. 2016;10(1):57–63. doi:10.1038/nrg2484
 27. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2018;12(12):861–874. doi:10.1038/nrg3074
 28. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nature Reviews Genetics*. 2019;20(11):675–691. doi:10.1038/s41576-019-0158-7
 29. Diamandis EP. Cancer biomarkers: Can we turn recent failures into success? *Journal of the Nati-*

- onal Cancer Institute. 2017;109(8):dix097. doi:10.1093/jnci/dix097
30. Duffy MJ, Crown J, O'Donovan N. Biomarkers in breast cancer: Where are we and where are we going? *Advances in Clinical Chemistry*. 2020;95:1–23. doi:10.1016/bs.acc.2019.10.001
 31. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2016;8(9):a019505. doi:10.1101/cshperspect.a019505
 32. Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metabolism*. 2016;23(1):27–47. doi:10.1016/j.cmet.2015.12.006
 33. Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*. 2017;168(4):657–669. doi:10.1016/j.cell.2016.12.039
 34. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674.
 35. Bettgeowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Science Translational Medicine*. 2014;6(224):224ra24. doi:10.1126/scitranslmed.3007094
 36. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(4):223–238. doi:10.1038/nrc.2017.7
 37. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359(6378):926–930. doi:10.1126/science.aar3247
 38. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncology*. 2019;5(12):1710–1717. doi:10.1001/jamaoncol.2019.3616
 39. Li J, Liu L, Feng Z, et al. Tumor markers CA15-3, CA125, CEA and breast cancer survival by molecular subtype: A cohort study. *Breast Cancer*. 2020;27(4):621–630. doi:10.1007/s12282-020-01058-3
 40. Geiger K, Joerger M, Roessler M, et al. Relevance of tumor markers for prognosis and predicting therapy response in non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biology*. 2024;46(Suppl 1):S191–S206. doi:10.3233/TUB-230014
 41. Hing JX, Mok CW, Tan PT, et al. Clinical utility of tumour marker velocity of CA 15-3 and CEA in breast cancer surveillance. *Breast*. 2020;52:95–101. doi:10.1016/j.breast.2020.05.005
 42. Huang G, Chen R, Lu N, et al. Combined evaluation of preoperative serum CEA and CA125 as an independent prognostic biomarker in patients with early-stage cervical adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy*. 2020;13:5155–5164. doi:10.2147/OTT.S250614
 43. Xiang J, Peng J, Xing Z, et al. Potential supplementary tumor markers for liquid biopsy in non-small cell lung cancer. *Experimental Biology and Medicine*. 2025;250:10523. doi:10.3389/ebm.2025.10523
 44. Strum S, Vincent M, Gipson M, et al. Assessment of serum tumor markers CEA, CA-125, and CA19-9 as adjuncts in non-small cell lung cancer management. *Oncotarget*. 2024;15:381–388. doi:10.18632/oncotarget.28566
 45. Zhang Z, Yuan F, Chen R, et al. Dynamics of serum tumor markers can serve as a prognostic biomarker for Chinese advanced non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1173. doi:10.3389/fimmu.2020.01173
 46. Li S, Zeng Z, Hong Z, et al. The heterogeneous expression patterns of serum tumor markers in non-small cell lung cancer patients are predictive factors for progression-free survival. *Discover Oncology*. 2025;16(1):1121. doi:10.1007/s12672-025-02969-3
 47. Üçüncü MZ. Kolorektal kanserlerin tanı ve prognostik takibinde eski ve yeni serum biyobelirteçleri: Sistematik inceleme ve meta-analiz. *IGUSABDER*. 2019;902–919.
 48. O S. Genel cerrahi kliniğinde yatan hastalarda AFP, CEA, CA19-9, CA125 ve PSA düzeylerinin analizi. *Konuralp Medical Journal*. 2013;5(3):13–17.

BÖLÜM 8

KANSER TEDAVİSİNDE GÜNCEL VE GELECEK YAKLAŞIMLAR

İzzettin EKİNCİ¹

GİRİŞ

Kanser, küresel çapta önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmekte ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve ilgili kanser istatistiklerine göre, 2022 yılında 9,7 milyon ölüm kayıtlara geçmiştir (1). Bu istatistikler, mevcut tedavi stratejilerinin sürekli olarak geliştirilmesi gerekliliğini açıkça ortaya koymaktadır.

Onlarca yıldır kanser tedavisinin temel taşlarını (standart of care) cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi oluşturmuştur. Özellikle sitotoksik kemoterapi, hızlı çoğalan hücreleri hedef alarak tümör yükünü azaltmada etkili olsa da seçiciliğinin (selektivite) düşük olması nedeniyle ciddi sınırlılıklara sahiptir (2). Geleneksel kemoterapötikler, kanser hücreleriyle birlikte hızlı çoğalan sağlıklı hücreleri de (örneğin kemik iliği, saç folikülleri, gastrointestinal mukoza) etkileyerek sistemik toksisiteye ve ciddi yan etkilere yol açmaktadır (3). Ayrıca, tümör heterojenitesi ve ilaç direnci (drug resistance) gelişimi, geleneksel tedavilerin başarısını kısıtlayan en önemli faktörler arasındadır (4).

Son yıllarda kanser biyolojisinin moleküler ve genetik düzeyde daha iyi anlaşılması, onkolojide “tek tip tedavi” (one-size-fits-all) yaklaşımından “kişiselleştirilmiş tıp” (precision medicine) yaklaşımına doğru köklü bir paradigma değişimini tetiklemiştir. Artık tümörün sadece anatomik konumu değil, genetik mutasyonları, mikroçevresi ve immün sistemle olan etkileşimi tedavi protokollerini belirlemektedir (5). Bu bağlamda, immün kontrol noktası inhibitörleri ve kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre terapisi gibi immünoterapiler, hedefe yönelik ajanlar ve nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler, modern onkolojinin yeni silahları olarak sahneye çıkmıştır (6).

¹ Öğr. Gör. Dr., Bingöl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler Ve Teknikler Bölümü, iekinci@bingol.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0418-6773

DOI: 10.37609/akya.3997. c3354

ve CAR-T hücre terapileri gibi immünoterapötik stratejilerin klinik başarısı, bağışıklık sisteminin tümör eradikasyonundaki kritik rolünü kanıtlamış; hedefe yönelik ajanlar ise tedavi başarısını artırırken yan etki profilini iyileştirmiştir. Eş zamanlı olarak, nanotıp tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler ve CRISPR/Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri, terapötik ajanların doğrudan tümör mikroçevresine ulaştırılmasında ve “tedavi edilemez” kabul edilen genetik defektlerin onarılmasında yeni ufuklar açmaktadır. Bu biyolojik ilerlemelere ek olarak, yapay zekâ ve büyük veri analitiğinin entegrasyonu, erken teşhis, tedavi yanıtının öngörülmesi ve yeni ilaç keşfi süreçlerinde benzeri görülmemiş bir ivme sağlamaktadır. Tüm bu gelişmeler ışığında, kanserle mücadelenin geleceği; hastalığı sadece akut bir kriz olarak ele almaktan ziyade, moleküler profillemeye ve sürekli izleme yoluyla yönetilebilir kronik bir duruma dönüştürme ekseninde şekillenmektedir. Sonuç olarak, onkolojide nihai başarı; sadece yeni moleküllerin keşfine değil, tıp, mühendislik ve bilişim bilimlerinin multidisipliner bir sinerji içinde çalışmasına ve bu yenilikçi tedavilerin küresel ölçekte erişilebilir kılınmasına bağlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. WHO, 2025 Erişim Tarihi: 06.12.2025 URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Wiernik, A., Rogado, A., O'Mahony, D., & Abdul Razak, A. R. (2024). Elevating Cancer Care Standards Worldwide: An Analysis of Global Initiatives and Progress. *JCO global oncology*, 10, e2400199. <https://doi.org/10.1200/GO.24.00199>
3. Katta, B., Vijayakumar, C., Dutta, S., Dubashi, B., & Nelamangala Ramakrishnaiah, V. P. (2023). The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. *Cureus*, 15(4), e38301. <https://doi.org/10.7759/cureus.38301>
4. Yao, L., Jiang, B., & Xu, D. (2025). Strategies to combat cancer drug resistance: focus on copper metabolism and cuproptosis. *Cancer drug resistance (Alhambra, Calif.)*, 8, 15. <https://doi.org/10.20517/cdr.2025.41.3>
5. Gulati G. (2022). Cardioprotection in breast cancer patients: one size fits all?. *European heart journal*, 43(27), 2570–2572. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab810>
6. Dabas, P., & Danda, A. (2023). Revolutionizing cancer treatment: a comprehensive review of CAR-T cell therapy. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 40(9), 275. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02146-y>
7. Meisel, J. L., Venur, V. A., Gnant, M. & Carey, L. Evolution of Targeted Therapy in Breast Cancer: Where Precision Medicine Began. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Annu. Meet.* 38, 78–86 (2018)
8. Arya, M., Shergill, I. S., Grange, P. & Emberton, M. Hormone therapy: a revolution in understanding prostate cancer. *Lancet Oncol.* 9, 1112 (2008).
9. Schechter, A. L. et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 312, 513–516 (1984). 37.
10. Druker, B. J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 344, 1031–1037 (2001).
11. Enewold, L. & Thomas, A. Real-World Patterns of EGFR Testing and Treatment with Erlotinib for NonSmall Cell Lung Cancer in the United States. *PLOS ONE* 11, e0156728 (2016).

12. Horak, P. et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 24, 986–998 (2022).
13. Li, M. M. et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J. Mol. Diagn. JMD* 19, 4–23 (2017).
14. Senapati, J. et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer J.* 13, 58 (2023).
15. Sonkin, D. & Simon, R. Early Detection is as Important as Imatinib in CML Treatment Success. <http://www.preprints.org/manuscript/201910.0207/v1> (2019) doi:10.20944/preprints201910.0207.v1.
16. Correia, J. H., Rodrigues, J. A., Pimenta, S., Dong, T. & Yang, Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. *Pharmaceutics* 13, 1332 (2021).
17. Shastry, M. et al. Rise of Antibody-Drug Conjugates: The Present and Future. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book e390094* (2023) doi:10.1200/EDBK_390094.
18. Bagchi, S., Yuan, R. & Engleman, E. G. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 16, 223–249 (2021).
19. Tawbi, H. A. et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 386, 24–34 (2022).
20. Johnson, D. B., Nebhan, C. A., Moslehi, J. J. & Balko, J. M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 19, 254–267 (2022).
21. Tian, Z., Liu, M., Zhang, Y. & Wang, X. Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. *J. Hematol. Oncol. J Hematol Oncol* 14, 75 (2021).
22. Dmitriy Sonkin, Yue Liu, Raymond Pagliarini, Bill Tschantz, & Michael Morrissey. Identifying SILV as ADC target in melanoma. *NVS-DFCI Jt. RETREAT* (2010).
23. Chen, Y. et al. The melanosomal protein PMEL17 as a target for antibody drug conjugate therapy in melanoma. *J. Biol. Chem.* 287, 24082–24091 (2012).
24. Franke, V. et al. High response rates for T-VEC in early metastatic melanoma (stage IIIB/C-IV-M1a). *Int. J. Cancer* 145, 974–978 (2019).
25. Hofland, J., Brabander, T., Verburg, F. A., Feelders, R. A. & De Herder, W. W. Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 107, 3199–3208 (2022).
26. Sartor, O. et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N. Engl. J. Med.* 385, 1091–1103 (2021).
27. Sterner, R. C. & Sterner, R. M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J.* 11, 69 (2021).
28. Medina, J. E. et al. Cell-free DNA approaches for cancer early detection and interception. *J. Immunother. Cancer* 11, e006013 (2023).
29. Vozenin, M.-C., Bourhis, J. & Durante, M. Towards clinical translation of FLASH radiotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 19, 791–803 (2022).
30. Békés, M., Langley, D. R. & Crews, C. M. PROTAC targeted protein degraders: the past is prologue. *Nat. Rev. Drug Discov.* 21, 181–200 (2022).
31. Mayor-Ruiz, C. et al. Rational discovery of molecular glue degraders via scalable chemical profiling. *Nat. Chem. Biol.* 16, 1199–1207 (2020).
32. Munir, T. et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N. Engl. J. Med. NEJMoa2310063* (2023) doi:10.1056/NEJMoa2310063.
33. Harjunpää, H. & Guilleray, C. TIGIT as an emerging immune checkpoint. *Clin. Exp. Immunol.*

- 200, 108–119 (2020).
34. Rudin, C. M. et al. Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. *J. Hematol. Oncol.* *J Hematol Oncol* 16, 66 (2023).
 35. Zhou, S., Liu, M., Ren, F., Meng, X. & Yu, J. The landscape of bispecific T cell engager in cancer treatment. *Biomark. Res.* 9, 38 (2021). 36. Frampton, J. E. Teserpaturev/G47: First Approval. *BioDrugs* 36, 667–672 (2022).
 37. Tian, Y., Xie, D. & Yang, L. Engineering strategies to enhance oncolytic viruses in cancer immunotherapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 7, 117 (2022).
 38. Malfitano, A. M., Di Somma, S., Iannuzzi, C. A., Pentimalli, F. & Portella, G. Virotherapy: From single agents to combinatorial treatments. *Biochem. Pharmacol.* 177, 113986 (2020).
 39. Hawkins, E. R., D'Souza, R. R. & Klampatsa, A. Armored CAR T-Cells: The Next Chapter in T-Cell Cancer Immunotherapy. *Biol. Targets Ther.* 15, 95–105 (2021).
 40. Tousley, A. M. et al. Co-opting signalling molecules enables logic-gated control of CAR T cells. *Nature* 615, 507–516 (2023).
 41. Wellhausen, N. et al. Epitope base editing CD45 in hematopoietic cells enables universal blood cancer immune therapy. *Sci. Transl. Med.* 15, eadi1145 (2023).
 42. Lin, M. J. et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. *Nat. Cancer* 3, 911–926 (2022).
 43. Maia, A. et al. 641 Strong immune response to therapeutic vaccination with EO2401 microbiome derived therapeutic vaccine + nivolumab: interim report of the EOGBM1–18/ROSALIE study. in *Regular and Young Investigator Award Abstracts A671–A671* (BMJ Publishing Group Ltd, 2022). doi:10.1136/jitc-2022- SITC2022.0641.
 44. Rupaimoole, R. & Slack, F. J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 16, 203–222 (2017).
 45. Padda, I. S., Mahtani, A. U. & Parmar, M. Small Interfering RNA (siRNA) Therapy. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2023).
 46. Cuciniello, R., Filosa, S. & Crispi, S. Novel approaches in cancer treatment: preclinical and clinical development of small non-coding RNA therapeutics. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 40, 383 (2021).
 47. Garland, D. E., Moses, B. & Salyer, W. Long-term follow-up of fracture nonunions treated with PEMFs. *Contemp. Orthop.* 22, 295–302 (1991).
 48. Vadalà, M. et al. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. *Cancer Med.* 5, 3128–3139 (2016).
 49. Vincent, R. L. et al. Probiotic-guided CAR-T cells for solid tumor targeting. *Science* 382, 211–218 (2023)
 50. Baraldi, J. H., Martyn, G. V., Shurin, G. V. & Shurin, M. R. Tumor Innervation: History, Methodologies, and Significance. *Cancers* 14, 1979 (2022).
 51. Venkatesh, H. S. Targeting electrochemical communication between neurons and cancer. *Sci. Transl. Med.* 15, eadi5170 (2023).
 52. Tan, I.-L. et al. Targeting the non-coding genome and temozolomide signature enables CRISPR-mediated glioma oncolysis. *Cell Rep.* 42, 113339 (2023).
 53. Yang, H. et al. KLIPP - a precision CRISPR approach to target structural variant junctions in cancer. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.05.10.540176> (2023) doi:10.1101/2023.05.10.540176.