# Onkolojide Güncel Tedavi Yaklaşımları III

**Editör**

Abdullah SAKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi

© Copyright 2026

*Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt 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**
978-625-362-331-9

**Kitap Adı**
Onkolojide Güncel Tedavi Yaklaşımları III

**Editör**
Abdullah SAKİN
ORCID iD: 0000-0003-2538-8569

**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.4440

**Kütüphane Kimlik Kartı**
Onkolojide Güncel Tedavi Yaklaşımları III / ed. Abdullah Sakin.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
441 s. : tablo, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253623319

## UYARI

*Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.*

*İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.*

*Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.*

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

# ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 38 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 4000'i aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarıdır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **"Bilimsel Araştırmalar Kitabı"** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl Güz ve Bahar aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

**Akademisyen Yayınevi A.Ş.**

# İÇİNDEKİLER


Bölüm 1 Rektum Kanserinde Watch And Waıt Stratejisi: Tarihsel Gelişim, Güncel Kanıtlar, Hasta Seçimi ve Klinik Uygulama ..... 1
*Adem ÖZCAN*

Bölüm 2 Mide Dışı Gastrointestinal Stromal Tümörlerin Yönetimi ..... 25
*Gizem GÜNEŞ*

Bölüm 3 Nazofarenks Kanserinde EBV DNA Rehberliğinde Tedavi Yönetimi ..... 47
*Ali ALKAN*

Bölüm 4 Prostat Kanseri Tanı ve Takibinde Güncel Psma Pet Radyofarmasötikleri ve Klinik Uygulamalar ..... 63
*Şule CEYLAN*

Bölüm 5 Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedavi Sonrası Rezidüel İnvaziv Hastalıkta Sistemik Tedavi Seçimi ..... 71
*Murat KİRACI*

Bölüm 6 Destekleyici Onkoloji Bakımında Dijital Araçlar ve Yapay Zekâ..... 93
*Galip Can UYAR*

Bölüm 7 Oligodendrogliomda Moleküler Patogenez ve Yeni Nesil Dizilemenin Tanısal Rolü ..... 109
*Hüseyin GENCER*

Bölüm 8 Endometrium Kanserinde Bispesifik Antikorlar: Moleküler Rasyonel, Klinik Kanıtlar ve Gelecek Perspektifleri..... 129
*Fahri AKGÜL*
*İvo GÖKMEN*

Bölüm 9 Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler ..... 155
*Engin ÇEŞMECİ*

Bölüm 10 Nüks Epitelyal Over Kanserinde Platin Duyarlılığının Klinik Yorumu ve Tedavi Seçimi ..... 181
*Evrican Zin GÜZEL*

Bölüm 11 Kasa İnvaziv Mesane Kanserinde Neoadjuvan ve Perioperatif Tedavi Stratejileri: Güncel Yaklaşımlar..... 189
*Ozan Deniz GÜVEN*

Bölüm 12 Safra Kesesi Kanserleri Tanı ve Tedavi Yaklaşımları..... 201
*Mustafa ALÇIN*
*Mevlüt Harun AĞCA*

Bölüm 13 Metastatik Meme Kanserinde Ardışık Antikor–İlaç Konjugatı Kullanımı: Tedavi Sıralaması ve Çapraz Direnç ..... 227
*Mehmet Ali ASLAN*
*Esra ÖZER*

Bölüm 14 2026 Yılında Erken Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde İmmünoterapi: Yeni Tedavi Yaklaşımları ve Değişen Zorluklar ..... 257
*Ali TÜRKER*

Bölüm 15 Premenopozal Hormon Reseptörü Pozitif Meme Kanserinde Adjuvan Endokrin Tedavi ..... 285
*Esma UĞUZTEMUR*

Bölüm 16 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde Perioperatif Tedaviler ..... 303
*Hayrani KAYA*

Bölüm 17 Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Sistemik Tedavisinde Güncel Gelişmeler ..... 317
*Duygu ERCAN UZUNDAL*

Bölüm 18 Onkolojide Güncel FAPİ PET BT Kullanımı ..... 333
*Çiğdem DİNÇKAL*

Bölüm 19 Metastatik Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde NGS'e Göre Tedavi Yaklaşımları ..... 343
*Onur AĞCABAY*

Bölüm 20 Febril Nötropeni ..... 369
*Yağmur Başak ÇUBUKÇU*
*Hatice ASOĞLU*

Bölüm 21 Onkolojide Büyük Dil Modellerinin Klinik Karar Desteğindeki Yeri ..... 393
*Emre UYSAL*

Bölüm 22 Gastrointestinal Stromal Tümörlerde Güncel Tedavi Yaklaşımları ..... 403
*İsmet ÇULCUOĞLU*

Bölüm 23 Hormon Reseptörü Pozitif/Her2 Negatif Metastatik Meme Kanserinde Moleküler Mekanizma ve Güncel Tedavi Yaklaşımları ..... 413
*ONUR ALKAN*

# YAZARLAR


**Öğr. Gör. Dr. Mevlüt Harun AĞCA**
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

**Uzm. Dr. Onur AĞCABAY**
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD

**Arş. Gör. Dr. Mustafa ALÇIN**
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD

**Doç. Dr. Ali ALKAN**
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD

**Uzm. Dr. ONUR ALKAN**
Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

**Fahri AKGÜL**
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD

**Uzm. Dr. Mehmet Ali ASLAN**
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD

**Uzm. Dr. Hatice ASOĞLU**
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD

**Dr. Öğr. Üyesi Şule CEYLAN**
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

**Uzm. Dr. Engin ÇEŞMECİ**
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD

**Arş. Gör. Dr. Yağmur Başak ÇUBUKÇU**
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi, İç Hastalıkları AD

**Uzm. Dr. İsmet ÇULCUOĞLU**
Kütahya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Çiğdem DİNÇKAL**
İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi,Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Hüseyin GENCER**
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Dr. Öğr. Üyesi İvo GÖKMEN**
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD

**Op. Dr. Gizem GÜNEŞ**
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Ozan Deniz GÜVEN**
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Dr. Evrican Zin GÜZEL**
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Hayrani KAYA**
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Uzm. Dr. Murat KİRACI**
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Op. Dr. Adem ÖZCAN**
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Esra ÖZER**
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD

**Dr. Ali TÜRKER**
Seyhan Devlet Hastanesi

**Esma UĞUZTEMUR**

**Uzm. Dr. Galip Can UYAR**
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

**Uzm. Dr. Emre UYSAL**
Medical Park Pendik Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

**Uzm. Dr. Duygu ERCAN UZUNDAL**
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

# Bölüm 1

# REKTUM KANSERİNDE WATCH AND WAIT STRATEJİSİ: TARİHSEL GELİŞİM, GÜNCEL KANITLAR, HASTA SEÇİMİ VE KLİNİK UYGULAMA

**Adem ÖZCAN**[1]

**Klinik uygulama notu:** W&W kararı, tek bir görüntüleme bulgusuna veya negatif biyopsiye dayanılarak verilmemelidir. Karar; deneyimli kolorektal cerrah, radyolog, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, gastroenterolog ve gerektiğinde patolog tarafından, hastanın tercihleri ve izlem uyumu gözetilerek verilmelidir.

## KISALTMALAR

| Kısaltma | Açılım |
|---|---|
| APR | Abdominoperineal rezeksiyon |
| CEA | Karsinoembriyonik antijen |
| cCR/KTY | Clinical complete response / Klinik tam yanıt |
| CRM | Çevresel rezeksiyon sınırı |
| DRE | Digital rectal examination / Dijital rektal muayene |
| DWI | Difüzyon ağırlıklı görüntüleme |
| EMVI | Ekstramural venöz invazyon |
| iCR | Incomplete clinical response / Klinik inkomplet yanıt |
| IWWD | International Watch & Wait Database |
| LARS | Low anterior resection syndrome / Düşük anterior rezeksiyon sendromu |
| MRG | Manyetik rezonans görüntüleme |
| nCR | Near-complete clinical response / Klinik tama yakın yanıt |
| NOM | Nonoperative management / Nonoperatif yönetim |
| TME | Total mezorektal eksizyon |
| TNT | Total neoadjuvan tedavi |
| W&W | Watch and Wait / Bekle ve izle |
| OPRA | Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma |

[1] Op. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara, dr.ademozcan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2432-7334

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21509

sonuçları da içeren pragmatik çalışmalar uzun dönem belirsizliği azaltacaktır.

Sürveyansın kişiselleştirilmesi de gereklidir. Yeniden büyüme riski ilk yıllarda yüksek, zamanla azalır; başlangıç cT evresi, yanıtın gecikmesi, MRG özellikleri ve biyobelirteçlerle risk uyarlanmış takip, hem hasta yükünü hem sağlık sistemi maliyetini azaltabilir. Bununla birlikte sürveyans yoğunluğunu azaltma çalışmaları, erken kurtarma olanağını zayıflatmamalıdır. Rubens ve arkadaşlarının uyum verileri, teorik olarak kusursuz fakat uygulanamayan program yerine güvenli ve sürdürülebilir program tasarımının önemini göstermektedir (20).

## 20. SONUÇ

W&W, neoadjuvan tedavi sonrası DRE, endoskopi ve MRG ile cCR'si doğrulanan, yoğun izleme ve gerektiğinde kurtarma tedavisine uygun seçilmiş rektum kanseri hastalarında TME'ye alternatif bir organ koruma seçeneğidir. IWWD ve OPRA, anlamlı organ koruma olasılığını ve özellikle ilk iki-üç yılda yoğun sürveyans gerektiren yeniden büyüme riskini göstermiştir. OPRA TNT sırasını randomize etmiş, W&W ile TME'yi karşılaştırmamıştır; bu nedenle cerrahiyle eşdeğerlik kanıtı olarak yorumlanmamalıdır (12,15). Karar; uyumlu cCR, başlangıç riskinin dikkate alınması, hasta tercihi, deneyimli multidisipliner ekip ve hızlı kurtarma kapasitesini gerektirir. Persistan hastalık, yetersiz değerlendirme veya sürdürülebilir izlem olanağı yoksa W&W uygulanmamalı; TME, cCR hastasında da geçerli seçenektir. Klinik yanıt patolojik kesinlik sağlamadığından W&W'nin yararı, güvenilir sürveyans ve hastanın onkolojik, işlevsel ve psikososyal hedefleri birlikte gözetilerek değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Benson, A. B., Venook, A. P., Adam, M., Chang, G., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... Gurski, L. (2024). NCCN Guidelines® Insights: Rectal Cancer, Version 3.2024. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *22*(6), 366-375. PMID: 39151454; DOI: 10.6004/jnccn.2024.0041.
2. Langenfeld, S. J., Davis, B. R., Vogel, J. D., Davids, J. S., Temple, L. K. F., Cologne, K. G., ... Paquette, I. M. (2024). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer 2023 Supplement. *Diseases of the Colon & Rectum*, *67*(1), 18-31. PMID: 37647138; DOI: 10.1097/DCR.0000000000003057.
3. Scott, A. J., Kennedy, E. B., Berlin, J., Brown, G., Chalabi, M., Cho, M. T., ... Gholami, S. (2024). Management of locally advanced rectal cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, *42*(28), 3355-3375. PMID: 39116386; DOI: 10.1200/JCO.24.01160.
4. Fokas, E., Appelt, A., Glynne-Jones, R., Beets, G., Perez, R., Garcia-Aguilar, J., ... Rödel, C. (2021). International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *18*(12), 805-816. PMID: 34349247; DOI: 10.1038/s41571-021-00538-5.
5. Habr-Gama, A., Perez, R. O., Nadalin, W., Sabbaga, J., Ribeiro, U., Jr., Silva e Sousa, A. H., Jr., ... Gama-Rodrigues, J. (2004). Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal

cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Annals of Surgery*, *240*(4), 711-717. PMID: 15383798; DOI: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.

6. Maas, M., Beets-Tan, R. G. H., Lambregts, D. M. J., Lammering, G., Nelemans, P. J., Engelen, S. M. E., ... Beets, G. L. (2011). Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(35), 4633-4640. PMID: 22067400; DOI: 10.1200/JCO.2011.37.7176.
7. Appelt, A. L., Pløen, J., Harling, H., Jensen, F. S., Jensen, L. H., Jørgensen, J. C. R., ... Jakobsen, A. (2015). High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: A prospective observational study. *The Lancet Oncology*, *16*(8), 919-927. PMID: 26156652; DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
8. Martens, M. H., Maas, M., Heijnen, L. A., Lambregts, D. M. J., Leijtens, J. W. A., Stassen, L. P. S., ... Beets, G. L. (2016). Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *108*(12), djw171. PMID: 27509881; DOI: 10.1093/jnci/djw171.
9. Renehan, A. G., Malcomson, L., Emsley, R., Gollins, S., Maw, A., Myint, A. S., ... O'Dwyer, S. T. (2016). Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): A propensity-score matched cohort analysis. *The Lancet Oncology*, *17*(2), 174-183. PMID: 26705854; DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.
10. Dossa, F., Chesney, T. R., Acuna, S. A., & Baxter, N. N. (2017). A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *2*(7), 501-513. PMID: 28479372; DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2.
11. Kong, J. C., Guerra, G. R., Warrier, S. K., Ramsay, R. G., & Heriot, A. G. (2017). Outcome and salvage surgery following "Watch and Wait" for rectal cancer after neoadjuvant therapy: A systematic review. *Diseases of the Colon & Rectum*, *60*(3), 335-345. PMID: 28177997; DOI: 10.1097/DCR.0000000000000754.
12. van der Valk, M. J. M., Hilling, D. E., Bastiaannet, E., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Beets, G. L., Figueiredo, N. L., ... van de Velde, C. J. H.; International Watch & Wait Database Consortium. (2018). Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multicentre registry study. *The Lancet*, *391*(10139), 2537-2545. PMID: 29976470; DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
13. Fernandez, L. M., São Julião, G. P., Figueiredo, N. L., Beets, G. L., van der Valk, M. J. M., Bahadoer, R. R., ... Perez, R. O.; International Watch & Wait Database Consortium. (2021). Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database. *The Lancet Oncology*, *22*(1), 43-50. PMID: 33316218; DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30557-X.
14. Garcia-Aguilar, J., Patil, S., Gollub, M. J., Kim, J. K., Yuval, J. B., Thompson, H. M., ... Saltz, L. B. (2022). Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(23), 2546-2556. PMID: 35483010; DOI: 10.1200/JCO.22.00032.
15. Verheij, F. S., Omer, D. M., Williams, H., Lin, S. T., Qin, L. X., Buckley, J. T., ... Garcia-Aguilar, J. (2024). Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: The randomized phase II OPRA trial. *Journal of Clinical Oncology*, *42*(5), 500-506. PMID: 37883738; DOI: 10.1200/JCO.23.01208.
16. Ceuppens, C., Grotenhuis, B. A., Lambregts, D. M. J., Maas, M., Geubels, B. M., Beets-Tan, R. G. H., & Beets, G. L.; Dutch Watch-and-Wait Consortium. (2026). Nationwide implementation of Watch-and-Wait in rectal cancer patients in the Netherlands: Encountered barriers and lessons learned in 20 years. *Health Policy*, *169*, 105622. PMID: 41950559; DOI: 10.1016/j.healthpol.2026.105622.

17. Chadi, S. A., Malcomson, L., Ensor, J., Riley, R. D., Vaccaro, C. A., Rossi, G. L., ... Renehan, A. G. (2018). Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): An individual participant data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *3*(12), 825-836. PMID: 30318451; DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30301-7.
18. Maas, M., Lambregts, D. M. J., Nelemans, P. J., Heijnen, L. A., Martens, M. H., Leijtens, J. W. A., ... Beets, G. L. (2015). Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: Selection for organ-saving treatment. *Annals of Surgical Oncology*, *22*(12), 3873-3880. PMID: 26198074; DOI: 10.1245/s10434-015-4687-9.
19. Boysen, M., Lai, S. H., Byers, S., Widmar, M., Loria, A., Russell, T., ... Vogel, J. D. (2026). Rectal cancer Watch-and-Wait management of patients with tumors within versus beyond the reach of digital rectal examination. *Annals of Surgical Oncology*, *33*(4), 2856-2864. PMID: 41410859; DOI: 10.1245/s10434-025-18759-8.
20. Rubens, M., Oduyale, O., Eltahir, A. A., Kim, H., Ohman, K., Wise, P., ... Chapman, W., Jr. (2025). "Watch-and-Wait" or "Lost to Follow-Up"? Adherence to nonoperative management of rectal cancer. *Journal of Surgical Research*, *311*, 273-279. PMID: 40449122; DOI: 10.1016/j.jss.2025.04.045.
21. Lai, S. H., Widmar, M., Monson, J. R. T., Fleming, F. J., Morris, A. M., Vogel, J. D., & U.S. Rectal Cancer Research Group. (2025). Rectal cancer Watch-and-Wait management: Experience of 545 patients from the U.S. Rectal Cancer Research Group. *Diseases of the Colon & Rectum*, *68*(2), 180-189. PMID: 39508482; DOI: 10.1097/DCR.0000000000003586.
22. Smith, J. J., Strombom, P., Chow, O. S., Roxburgh, C. S. D., Lynn, P., Eaton, A., ... Paty, P. B. (2019). Assessment of a Watch-and-Wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncology*, *5*(4), e185896. PMID: 30629084; DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5896.
23. Hupkens, B. J. P., Martens, M. H., Stoot, J. H., Berbée, M., Melenhorst, J., Beets-Tan, R. G. H., ... Breukink, S. O. (2017). Quality of life in rectal cancer patients after chemoradiation: Watch-and-Wait policy versus standard resection - A matched-controlled study. *Diseases of the Colon & Rectum*, *60*(10), 1032-1040. PMID: 28891846; DOI: 10.1097/DCR.0000000000000862.
24. Gaetani, R. S., Sharma, S., Rizvi, T. Z., & Abelson, J. S. (2025). Quality of life and functional outcomes after Watch-and-Wait for locally advanced rectal cancer: A meta-analysis. *Journal of Surgical Research*, *315*, 362-375. PMID: 41075390; DOI: 10.1016/j.jss.2025.09.019.
25. Custers, P. A., van der Sande, M. E., Grotenhuis, B. A., Peters, F. P., van Kuijk, S. M. J., Beets, G. L., & Breukink, S. O.; Dutch Watch-and-Wait Consortium. (2023). Long-term quality of life and functional outcome of patients with rectal cancer following a Watch-and-Wait approach. *JAMA Surgery*, *158*(5), e230146. PMID: 36988922; DOI: 10.1001/jamasurg.2023.0146.
26. Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J., Weiss, J., Shia, J., Lamendola-Essel, M., ... Diaz, L. A., Jr. (2022). PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, *386*(25), 2363-2376. PMID: 35660797; DOI: 10.1056/NEJMoa2201445.
27. Cercek, A., Foote, M. B., Rousseau, B., Smith, J. J., Shia, J., Sinopoli, J., ... Diaz, L. A., Jr. (2025). Nonoperative management of mismatch repair-deficient tumors. *The New England Journal of Medicine*, *392*(23), 2297-2308. PMID: 40293177; DOI: 10.1056/NEJMoa2404512.

# Bölüm 2

# MİDE DIŞI GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERİN YÖNETİMİ

**Gizem GÜNEŞ**[1]

## GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümör (GIST), gastrointestinal kanalın en sık görülen mezenkimal tümörüdür. Lokalize hastalıkta tedavinin temeli cerrahidir; KIT/PDGFRA başta olmak üzere moleküler değişiklikler ise tirozin kinaz inhibitörü seçimini ve perioperatif tedavi planını yönlendirir (1-3).

Duodenum, jejunum-ileum, kolon, rektum, özofagus ve apendiks GIST'leri; anatomik komşuluk, organ koruma ve nüks riski bakımından gastrik primerlerden ayrılır. Aynı çap ve mitotik aktivitede mide dışı yerleşim daha olumsuz bir risk değişkenidir. Ampulla-pankreas başı, anal sfinkter, özofagogastrik bileşke ve mezenterik damarlarla ilişki, bu bölümdeki cerrahi kararların odağını oluşturur (4, 5).

Mide dışı GIST, gastrointestinal duvarın mide dışındaki bir segmentinden kaynaklanır. Ekstragastrointestinal stromal tümör (EGIST) ise kanıtlanabilir gastrointestinal duvar bağlantısı bulunmayan GIST-benzeri tümörü tanımlar. Bağlantısını kaybetmiş ekzofitik primerler ve metastazlar dışlanmadan gerçek EGIST tanısı konulmamalıdır (6, 7).

Bu bölüm, mide dışı GIST'lerde lokalizasyona özgü cerrahi seçeneklere ve multidisipliner karar noktalarına odaklanır. Özellikle duodenal ve rektal organ koruma, özofageal enükleasyon-rezeksiyon seçimi ve mezenterik/EGIST olgularındaki anatomik belirsizlikler; genotip ve perioperatif imatinib çerçevesinde ele alınmıştır (8-11).

[1] Op. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Cerrahi Onkoloji Kliniği, gizemgns1706@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5761-4052

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21510

Neoadjuvan imatinib öncesinde histolojik tanı ve duyarlı genotip doğrulanmalıdır. Yaklaşık 4 haftalık erken kontrol ve sık kullanılan 6-12 aylık süre yol göstericidir, sabit kural değildir. Ameliyat; yanıt kinetiği, maksimum yanıt/plato, komplikasyon riski ve organ koruma hedefine göre bireyselleştirilmelidir (3, 10, 11).

Yüksek riskli, imatinibe duyarlı rezeke GIST'te üç yıllık adjuvan tedavi yerleşik standarttır. Altı yıl seçilmiş hastalar için bir uzatma seçeneğidir; tüm yüksek riskli hastalarda yeni standart değildir ve OS verileri henüz olgunlaşmamıştır. Gerçek rüptürde uzatılmış/süresiz tedavi, sınırlı doğrudan kanıt ve kılavuz farklılıkları açıklanarak uzman kurulunda kararlaştırılmalıdır; evrensel yaşam boyu tedavi kuralı yoktur (3, 10, 11, 42, 43).

Rüptür-R1 ayrımı, standart ameliyat/patoloji kaydı ve gerçek EGIST'in doğrulanması postoperatif yönetimin temelidir. Minimal invaziv/endoskopik teknikler kapsül güvenliği ve uzun dönem onkolojik belirsizlik gözetilerek seçilmeli; nadir ve karmaşık olgular deneyimli multidisipliner merkezlerde yönetilmelidir.

## KAYNAKÇA


1. Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S. vd. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, *279*(5350), 577-580. https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577
2. Heinrich, M. C., Corless, C. L., Duensing, A., McGreevey, L., Chen, C.-J., Joseph, N. vd. (2003). PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, *299*(5607), 708-710. https://doi.org/10.1126/science.1079666
3. Serrano, C., Martín-Broto, J., Asencio-Pascual, J. M., López-Guerrero, J. A., Rubió-Casadevall, J., Bagué, S. vd. (2023). 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, *15*, 17588359231192388. https://doi.org/10.1177/17588359231192388
4. Miettinen, M. ve Lasota, J. (2006). Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*, *23*(2), 70-83. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2006.09.001
5. Joensuu, H., Vehtari, A., Riihimäki, J., Nishida, T., Steigen, S. E., Brabec, P. vd. (2012). Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *The Lancet Oncology*, *13*(3), 265-274. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6
6. Reith, J. D., Goldblum, J. R., Lyles, R. H. ve Weiss, S. W. (2000). Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: An analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Modern Pathology*, *13*(5), 577-585. https://doi.org/10.1038/modpathol.3880099
7. Agaimy, A. ve Wünsch, P. H. (2006). Gastrointestinal stromal tumours: A regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbeck's Archives of Surgery*, *391*(4), 322-329. https://doi.org/10.1007/s00423-005-0005-5
8. Casali, P. G., Blay, J.-Y., Abecassis, N., Bajpai, J., Bauer, S., Biagini, R. vd. (2022). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, *33*(1), 20-33. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.005

9. Hirota, S., Tateishi, U., Nakamoto, Y., Nishida, T., Okubo, K., Yamaguchi, U. vd. (2024). English version of Japanese Clinical Practice Guidelines 2022 for gastrointestinal stromal tumor (GIST) issued by the Japan Society of Clinical Oncology. *International Journal of Clinical Oncology*, *29*, 647-680. https://doi.org/10.1007/s10147-024-02488-1
10. Judson, I., Jones, R. L., Wong, N. A. C. S., Dileo, P., Bulusu, R., Smith, M. ve Almond, M. (2025). Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines. *British Journal of Cancer*, *132*(1), 1-10. https://doi.org/10.1038/s41416-024-02672-0
11. Hirano, H., Naito, Y., Takahashi, T., Hirota, S., Kim, K.-M., Ryu, M.-H. vd. (2026). Updated Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor (2025). Gastric Cancer, 29, 887-903. https://doi.org/10.1007/s10120-026-01773-4
12. Fletcher, C. D. M., Berman, J. J., Corless, C., Gorstein, F., Lasota, J., Longley, B. J. vd. (2002). Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology*, *33*(5), 459-465. https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545
13. Liegl, B., Hornick, J. L., Corless, C. L. ve Fletcher, C. D. M. (2009). Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *American Journal of Surgical Pathology*, *33*(3), 437-446. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318186b158
14. Lin, J., Liao, W., Wang, J., Li, W., Tang, X., Li, H. vd. (2023). Primary extra-gastrointestinal stromal tumor of retroperitoneum: Clinicopathologic characteristics and prognosis of six cases. *Frontiers in Oncology*, *13*, 1033598. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1033598
15. Wang, S., Sun, F. ve Wang, X. (2025). Domestic research on extra-gastrointestinal stromal tumors: A ten-year review. *Journal of Central South University. Medical Sciences*, *50*(2), 237-250. https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2025.240044
16. Søreide, K., Sandvik, O. M., Søreide, J. A., Giljaca, V., Jureckova, A. ve Bulusu, V. R. (2016). Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology*, *40*, 39-46. https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031
17. Miettinen, M., Kopczynski, J., Makhlouf, H. R., Sarlomo-Rikala, M., Gyorffy, H., Burke, A. vd. (2003). Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, *27*(5), 625-641. https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00006
18. Miettinen, M., Makhlouf, H., Sobin, L. H. ve Lasota, J. (2006). Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *American Journal of Surgical Pathology*, *30*(4), 477-489. https://doi.org/10.1097/00000478-200604000-00008
19. Miettinen, M., Sarlomo-Rikala, M., Sobin, L. H. ve Lasota, J. (2000). Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, *24*(10), 1339-1352. https://doi.org/10.1097/00000478-200010000-00003
20. Miettinen, M. ve Sobin, L. H. (2001). Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: A clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *American Journal of Surgical Pathology*, *25*(11), 1433-1437. https://doi.org/10.1097/00000478-200111000-00013
21. Miettinen, M., Furlong, M., Sarlomo-Rikala, M., Burke, A., Sobin, L. H. ve Lasota, J. (2001). Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, *25*(9), 1121-1133. https://doi.org/10.1097/00000478-200109000-00002
22. Joensuu, H. (2008). Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*, *39*(10), 1411-1419. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.06.025

23. D'Ambrosio, L., Fumagalli, E., Martino De Pas, T., Nannini, M., Bertuzzi, A., Carpano, S. vd. (2023). Guideline-based follow-up outcomes in patients with gastrointestinal stromal tumor with low risk of recurrence: A report from the Italian Sarcoma Group. *JAMA Network Open*, *6*(11), e2341522. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.41522
24. Nishida, T., Hølmebakk, T., Raut, C. P. ve Rutkowski, P. (2019). Defining tumor rupture in gastrointestinal stromal tumor. *Annals of Surgical Oncology*, *26*(6), 1669-1675. https://doi.org/10.1245/s10434-019-07297-9
25. McCarter, M. D., Antonescu, C. R., Ballman, K. V., Maki, R. G., Pisters, P. W. T., Demetri, G. D. vd. (2012). Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: Analysis of risk factors and tumor recurrence. *Journal of the American College of Surgeons*, *215*(1), 53-59. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.008
26. Hølmebakk, T., Bjerkehagen, B., Hompland, I., Stoldt, S. ve Boye, K. (2019). Relationship between R1 resection, tumour rupture and recurrence in resected gastrointestinal stromal tumour. *British Journal of Surgery*, *106*(4), 419-426. https://doi.org/10.1002/bjs.11027
27. Robb, W. B., Bruyère, E., Amielh, D., Vinatier, E., Mabrut, J.-Y., Perniceni, T. vd. (2015). Esophageal gastrointestinal stromal tumor: Is tumoral enucleation a viable therapeutic option? *Annals of Surgery*, *261*(1), 117-124. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000505
28. Mohammadi, M., IJzerman, N. S., Hohenberger, P., Rutkowski, P., Jones, R. L., Gronchi, A. vd. (2021). Clinicopathological features and treatment outcome of oesophageal gastrointestinal stromal tumour (GIST): A large, retrospective multicenter European study. *European Journal of Surgical Oncology*, *47*(8), 2173-2181. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.03.234
29. Zhu, S., Guo, C., Zhang, J., Dai, N., Ullah, S., Liu, P., Fu, Y., Zhang, G., Zhang, F., Zhang, S. ve Cao, X. (2024). Optimal management options for esophageal gastrointestinal stromal tumors (E-GIST). *European Journal of Surgical Oncology*, *50*(9), 108527. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2024.108527
30. Zhou, Y., Peng, R., Chen, X., Xie, X., Chen, J. ve Li, R. (2025). The feasibility of endoscopic resection for esophageal gastrointestinal stromal tumor. *Surgical Endoscopy*, *39*(6), 3718-3726. https://doi.org/10.1007/s00464-025-11763-9
31. Li, T. M., Kouanda, A. ve Adam, M. A. (2026). Defining the role of endoscopic resection for esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, *17*(3), 188. https://doi.org/10.21037/jgo-2026-0205
32. Chok, A. Y., Koh, Y. X., Ow, M. Y. L., Allen, J. C. Jr. ve Goh, B. K. P. (2014). A systematic review and meta-analysis comparing pancreaticoduodenectomy versus limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Surgical Oncology*, *21*(11), 3429-3438. https://doi.org/10.1245/s10434-014-3788-1
33. Lee, S. Y., Goh, B. K. P., Sadot, E., Rajeev, R., Balachandran, V. P., Gönen, M. vd. (2017). Surgical strategy and outcomes in duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Annals of Surgical Oncology*, *24*(1), 202-210. https://doi.org/10.1245/s10434-016-5565-9
34. Wu, L., Liu, M., Lin, X., Wang, C., Yang, Y., Fang, H. vd. (2024). Feasibility and efficacy of minimally invasive limited resection for primary duodenal gastrointestinal stromal tumors: A retrospective cohort study. *BMC Surgery*, *24*, 126. https://doi.org/10.1186/s12893-024-02417-z
35. Sun, Y., Li, J., Wu, D., Tian, Y., Wang, R., Kuang, T. vd. (2025). The feasibility and safety of laparoscopic limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumor: A propensity score-matched analysis. *Surgical Endoscopy*, *39*(12), 8064-8072. https://doi.org/10.1007/s00464-025-12088-3
36. Cavnar, M. J., Wang, L., Balachandran, V. P., Antonescu, C. R., Tap, W. D., Keohan, M. vd. (2017). Rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the era of imatinib: Organ preservation and improved oncologic outcome. *Annals of Surgical Oncology*, *24*(13), 3972-3980. https://doi.org/10.1245/s10434-017-6087-9

37. Yang, W., Liu, Q., Lin, G., Zhang, B., Cao, H., Zhao, Y. vd. (2021). The effect of neoadjuvant imatinib therapy on outcome and survival in rectal gastrointestinal stromal tumors: A multiinstitutional study. *Journal of Surgical Oncology*, *124*(7), 1128-1135. https://doi.org/10.1002/jso.26628
38. Lam, T. J. R., Udonwa, S. A., Masuda, Y., Yeo, M. H. X., Farid Bin Harunal Ras, M. ve Goh, B. K. P. (2024). A systematic review and meta-analysis of neoadjuvant imatinib use in locally advanced and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Surgery*, *48*(7), 1681-1691. https://doi.org/10.1002/wjs.12210
39. Chen, J.-H., Cai, Z.-M., Yang, Z.-R., Lin, T., Hong, S.-C., Su, X.-C., Lin, Y.-M., Lin, L., Ye, Z.-S. ve Zhou, Y.-J. (2026). Comparative efficacy of neoadjuvant imatinib therapy in gastric versus rectal gastrointestinal stromal tumors: A two-center retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology*, *26*(1), 8. https://doi.org/10.1186/s12876-025-04467-w
40. Khan, S. I., O'Sullivan, N. J., Temperley, H. C., Rausa, E., Mehigan, B. J., McCormick, P., Larkin, J. O., Kavanagh, D. O. ve Kelly, M. E. (2023). Gastrointestinal stromal tumours (GIST) of the rectum: A systematic review and meta-analysis. *Current Oncology*, *30*(1), 416-429. https://doi.org/10.3390/curroncol30010034
41. Wang, D., Zhang, Q., Blanke, C. D., Demetri, G. D., Heinrich, M. C., Watson, J. C. vd. (2012). Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: Long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Annals of Surgical Oncology*, *19*(4), 1074-1080. https://doi.org/10.1245/s10434-011-2190-5
42. Joensuu, H., Eriksson, M., Sundby Hall, K., Reichardt, A., Hermes, B., Schütte, J. vd. (2020). Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: An analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA Oncology*, *6*(8), 1241-1246. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2091
43. Blay, J.-Y., Schiffler, C., Bouché, O., Brahmi, M., Duffaud, F., Toulmonde, M. vd. (2024). A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. *Annals of Oncology*, *35*(12), 1157-1168. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2343
44. Ford, S. J. ve Gronchi, A. (2016). Indications for surgery in advanced/metastatic GIST. *European Journal of Cancer*, *63*, 154-167. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.05.019

# Bölüm 3

# NAZOFARENKS KANSERİNDE EBV DNA REHBERLİĞİNDE TEDAVİ YÖNETİMİ

**Ali ALKAN**[1]

## 1. GİRİŞ

Nazofarenks kanseri (NF Ca), nazofarengeal mukozal epitelden köken alan, sıklıkla Rosenmüller fossada yerleşen bir baş-boyun malignitesidir. 2018 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 129.000 yeni olgu tanı almış olup bu, tüm kanserlerin yalnızca %0.7'sini oluşturmaktadır; ancak coğrafi dağılımı son derece dengesizdir. Yeni olguların %70'inden fazlası Doğu ve Güneydoğu Asya'da görülür, yaş-standardize insidans Çin'de 100.000'de 3.0 iken beyaz popülasyonlarda 100.000'de 0.4'e kadar düşmektedir(1).

Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflamasına göre üç alt tip tanımlanır: keratinize skuamöz hücreli karsinom, non-keratinize karsinom ve bazaloid skuamöz hücreli karsinom. Keratinize alt tip dünya genelinde olguların %20 'sinden azını oluşturur ve Güney Çin gibi endemik bölgelerde nispeten nadirdir; buna karşılık endemik bölgelerdeki olguların %95'inden fazlasını oluşturan non-keratinize alt tip, neredeyse tamamen Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu ile ilişkilidir(2).

Bu güçlü etiyolojik ilişki, NF Ca'yı solid tümörler arasında ayrıcalıklı bir konuma yerleştirir. Tümör hücrelerinin klonal EBV enfeksiyonu taşıması, viral genomun apoptoz/nekroz sırasında dolaşıma salınan bir bölümünün (özellikle BamHI-W tekrar bölgesi) periferik kanda hücre dışı DNA parçacığı olarak ölçülebilmesini sağlar. Plazma EBV DNA'sı, bu nedenle NF Ca'da gerçek anlamda uygulanabilir bir "likit biyopsi" örneğidir ve son yirmi yılda popülasyon taraması, prognoz, tedavi yanıtının öngörülmesi, tedavi adaptasyonu ve hastalık izlemi olmak üzere dört temel klinik kullanım alanında giderek genişleyen bir rol

[1] Doç. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, alkanali@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8253-5046

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21511

**Tablo-1. Nazofarenks Kanserinde EBV DNA'nın Klinik Kullanımı**

| Klinik dönem | EBV DNA bulgusu | Klinik karşılığı | Yaklaşım |
|---|---|---|---|
| **Tarama** | Persistan pozitiflik | NF Ca olasılığında artış | Endoskopi + MRG ile değerlendirme |
| **Tedavi öncesi** | Yüksek düzey | Kötü prognoz / yüksek risk | Risk sınıflamasına katkı; intensifikasyon araştırılabilir |
| **Tedavi sırasında** | Yavaş klirens veya persistan pozitiflik | Tedavi başarısızlığı riskinde artış | Risk-adaptif tedavi intensifikasyonu araştırılabilir |
| **Tedavi sonrası** | Saptanabilir EBV DNA | Rezidüel hastalık / nüks riskinde artış | Tekrar ölçüm + yakın klinik/radyolojik değerlendirme |
| **Düşük riskli hastalık** | Düşük EBV DNA (<4000 kopya/mL) + düşük klinik risk | Daha düşük nüks riski | Seçilmiş hastalarda sisplatin azaltılması veya eşzamanlı kemoterapinin çıkarılması |
| **İzlem** | Negatif | Nüks olasılığı düşük | Standart izlem |
| **İzlem** | Pozitif | Nüks şüphesi | Düzeye ve persistansa göre tekrar test ve/veya görüntüleme |
| **Metastatik/ rekürren** | Tedaviyle hızlı düşüş/klirens | Daha iyi yanıt ve prognoz | Radyolojik yanıt değerlendirmesine tamamlayıcı biyobelirteç |

## KAYNAKLAR


1. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 2019;394(10192):64-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)30956-0
2. Chua MLK, Zhang X, Wong KCW, et al. Updates on Treatments and Management of Nasopharyngeal Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2025;45(3):e472460.doi:10.1200/EDBK-25-472460
3. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. N Engl J Med. 2017;377(6):513-22.doi:10.1056/NEJMoa1701717
4. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. N Engl J Med. 2004;350(24):2461-70.doi:10.1056/NEJMoa032260
5. Le QT, Zhang Q, Cao H, et al. An international collaboration to harmonize the quantitative plasma Epstein-Barr virus DNA assay for future biomarker-guided trials in nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res. 2013;19(8):2208-15.doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3702

6. Han BL, Xu XY, Zhang CZ, et al. Systematic review on Epstein-Barr virus (EBV) DNA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Asian populations. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(6):2577-81.doi:10.7314/apjcp.2012.13.6.2577
7. Pajak W, Kleinrok J, Pec J, et al. Therapeutic Innovations in Nasopharyngeal Carcinoma: Current Strategies and Emerging Perspectives. Life (Basel). 2026;16(5).doi:10.3390/life16050764
8. Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(11):679-95.doi:10.1038/s41571-021-00524-x
9. Yu KJ, Hsu WL, Pfeiffer RM, et al. Prognostic utility of anti-EBV antibody testing for defining NPC risk among individuals from high-risk NPC families. Clin Cancer Res. 2011;17(7):1906-14.doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1681
10. Lam WKJ, King AD, Miller JA, et al. Recommendations for Epstein-Barr virus-based screening for nasopharyngeal cancer in high- and intermediate-risk regions. J Natl Cancer Inst. 2023;115(4):355-64.doi:10.1093/jnci/djad012
11. Tang LL, Chen YP, Chen CB, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Commun (Lond). 2021;41(11):1195-227.doi:10.1002/cac2.12218
12. Tang LL, Chen YP, Mao YP, et al. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(7):913-9.doi:10.6004/jnccn.2017.0121
13. Lee VH, Kwong DL, Leung TW, et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification. Int J Cancer. 2019;144(7):1713-22.doi:10.1002/ijc.31856
14. Chan AT, Ma BB, Lo YM, et al. Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. J Clin Oncol. 2004;22(15):3053-60.doi:10.1200/JCO.2004.05.178
15. Leung SF, Chan KC, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2014;25(6):1204-8.doi:10.1093/annonc/mdu117
16. Liu LT, Tang LQ, Chen QY, et al. The Prognostic Value of Plasma Epstein-Barr Viral DNA and Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced-Stage Nasopharyngeal Carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;93(4):862-9.doi:10.1016/j.ijrobp.2015.08.003
17. Lu X, Zhu L, Tan B, et al. Early circulating EBV-DNA clearance predicts enhanced short-term treatment response and survival benefit in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. BMC Cancer. 2025;25(1):1499.doi:10.1186/s12885-025-14888-1
18. Zhang W, Chen Y, Chen L, et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era?: a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. Medicine (Baltimore). 2015;94(20):e845.doi:10.1097/MD.0000000000000845
19. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018:JCO2018777847.doi:10.1200/JCO.2018.77.7847
20. Liu SL, Li XY, Yang JH, et al. Neoadjuvant and adjuvant toripalimab for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a randomised, single-centre, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024;25(12):1563-75.doi:10.1016/S1470-2045(24)00504-7
21. Li XY, Luo DH, Guo L, et al. Deintensified Chemoradiotherapy for Pretreatment Epstein-Barr Virus DNA-Selected Low-Risk Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase II Randomized Noninferiority Trial. J Clin Oncol. 2022;40(11):1163-73.doi:10.1200/JCO.21.01467
22. Tang LL, Guo R, Zhang N, et al. Effect of Radiotherapy Alone vs Radiotherapy With Concurrent Chemoradiotherapy on Survival Without Disease Relapse in Patients With Low-risk Nasop-

haryngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;328(8):728-36.doi:10.1001/jama.2022.13997
23. Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10297):303-13.doi:10.1016/S0140-6736(21)01123-5
24. Miao J, Wang L, Tan SH, et al. Adjuvant Capecitabine Following Concurrent Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022;8(12):1776-85.doi:10.1001/jamaoncol.2022.4656
25. Twu CW, Wang WY, Chen CC, et al. Metronomic adjuvant chemotherapy improves treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma patients with postradiation persistently detectable plasma Epstein-Barr virus deoxyribonucleic acid. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89(1):21-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.052
26. Huang CL, Wang GY, Lou JH, et al. Oral chemotherapy versus observation alone in nasopharyngeal carcinoma patients with persistently detected circulating cell-free Epstein-Barr virus DNA during follow-up. Radiother Oncol. 2024;190:110032.doi:10.1016/j.radonc.2023.110032
27. Sun Y, Ma J, Lyu J-W, et al. Dynamic circulating tumor DNA-driven, risk-adapted systematic therapy in nasopharyngeal carcinoma: The EP-STAR trial. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):6010-.doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.6010
28. Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Plasma EBV DNA clearance rate as a novel prognostic marker for metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma. Clin Cancer Res. 2010;16(3):1016-24.doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2796
29. Hsu CL, Chang KP, Lin CY, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA concentration and clearance rate as novel prognostic factors for metastatic nasopharyngeal carcinoma. Head Neck. 2012;34(8):1064-70.doi:10.1002/hed.21890
30. Zhang Y, Tang LL, Li YQ, et al. Spontaneous remission of residual post-therapy plasma Epstein-Barr virus DNA and its prognostic implication in nasopharyngeal carcinoma: A large-scale, big-data intelligence platform-based analysis. Int J Cancer. 2019;144(9):2313-9.doi:10.1002/ijc.32021
31. Chen FP, Huang XD, Lv JW, et al. Prognostic potential of liquid biopsy tracking in the posttreatment surveillance of patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 2020;126(10):2163-73.doi:10.1002/cncr.32770
32. Neo J, Ong EHW, Zhang X, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA for disease surveillance in endemic nasopharyngeal carcinoma: Analysis of a real-world database. Eur J Cancer. 2025;220:115396.doi:10.1016/j.ejca.2025.115396
33. He Q, Huang Y, Yuan L, et al. A promising predictive biomarker combined EBV NDA with PNI for nasopharyngeal carcinoma in nonendemic area of China. Sci Rep. 2023;13(1):11700. doi:10.1038/s41598-023-38396-z
34. Economopoulou P, Pantazopoulos A, Spathis A, et al. Immunotherapy in Nonendemic Nasopharyngeal Carcinoma: Real-World Data from Two Nonendemic Regions. Cells. 2021;11(1). doi:10.3390/cells11010032

# Bölüm 4

# PROSTAT KANSERİ TANI VE TAKİBİNDE GÜNCEL PSMA PET RADYOFARMASÖTİKLERİ VE KLİNİK UYGULAMALAR

**Şule CEYLAN**[1]

## GİRİŞ

Prostat spesifik membran antijeni, folat hidrolaz 1 olarak da bilinen ve enzimatik karboksipeptidaz aktivitesi bulunan tip II transmembran glikoproteinidir. Prostat adenokarsinomlarının büyük bölümünde hücre yüzeyindeki PSMA ekspresyonu benign prostat dokusuna göre belirgin olarak artar; ekspresyon düzeyi çoğu zaman tümör derecesi ve hastalık yüküyle paralellik gösterir (1-3). Bu biyolojik özellik, PSMA'yı hem görüntüleme hem de hedefe yönelik radyoligand tedavisi için uygun bir moleküler hedef haline getirmiştir.

PSMA ligandının hücre yüzeyindeki hedefe bağlandıktan sonra internalize olması, tümör dokusunda uzun süreli tutulum ve yüksek hedef-zemin oranı elde edilmesine katkıda bulunur. Aynı ligand platformunun tanısal radyonüklidlerle ve 177Lu ya da 225Ac gibi terapötik radyonüklidlerle işaretlenebilmesi, PSMA temelli yaklaşımın teranostik niteliğini oluşturur. Bununla birlikte PSMA prostat kanserine tamamen özgü değildir. Tükürük bezleri, böbrekler ve ince bağırsak gibi dokularda fizyolojik tutulum görülebilir; ayrıca neovaskülarizasyon veya benign hücresel süreçler nedeniyle başka malignitelerde ve bazı benign lezyonlarda da PSMA tutulumu saptanabilir (3,4).

PSMA PET/BT'nin klinik değeri son yıllarda hızla genişlemiş olsa da biyokimyasal nüks tanımı, görüntüleme isteme eşiği ve primer evreleme endikasyonu birbirinden ayrılması gereken kavramlardır. Bu nedenle bu bölümde terminoloji güncel uluslararası kılavuzlarla uyumlu biçimde ele alınmış ve klinik karar noktaları ayrı başlıklar altında sunulmuştur (5-8).

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, ceylansule2003@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1485-3701

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21512

nedenle PSMA PET'e özgü yanıt ve progresyon çerçeveleri geliştirilmiştir. PPP kriterleri yeni lezyon sayısı ile mevcut lezyonların boyut ve tutulum değişimini klinik/laboratuvar verilerle birlikte ele alırken (14), RECIP 1.0 toplam PSMA-pozitif tümör hacmindeki değişimi ve yeni lezyon oluşumunu birleştirerek tedavi yanıtını sınıflandırmayı amaçlar (15). Bu sistemler giderek daha fazla kullanılmakla birlikte günlük pratikte klinik bulgular, PSA yanıtı ve konvansiyonel görüntüleme ile birlikte yorumlanmaları uygundur.

## SONUÇ

PSMA PET/BT, prostat kanserinin evreleme ve yeniden evreleme yaklaşımını önemli ölçüde değiştirmiştir. Klinik kullanımda en büyük yarar, primer evrelemede uygunsuz orta riskten başlayarak yüksek ve çok yüksek riskli gruplarda; tedavi sonrası yükselen PSA'nın lokalizasyonunda; ayrıca PSMA hedefli radyoligand tedavisine uygun hasta seçiminde görülmektedir. Ancak biyokimyasal nüks tanımı ile PSMA PET isteme eşiğinin aynı olmadığı özellikle vurgulanmalıdır: radikal prostatektomi sonrası yükselen PSA için görüntüleme kararı tedavi planını değiştirecek klinik bağlama göre verilirken, radyoterapi sonrası biyokimyasal nüks, PSA düzeyinin tedavi sonrası ulaşılan en düşük PSA düzeyinin 2 ng/mL veya daha fazla üzerine çıkmasıyla tanımlanır.

Radyofarmasötik seçimi yapılırken 68Ga ve 18F işaretli ajanların üretim, çözünürlük, atılım ve artefakt profilleri dikkate alınmalıdır. PSMA PET/BT yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olsa da mikroskobik hastalığı dışlayan bir test değildir ve prostat dışı maligniteler ile benign durumlarda tutulum görülebilir. Bu nedenle en doğru klinik yaklaşım, PSMA PET bulgularını PSA kinetiği, histopatolojik risk, diğer görüntüleme yöntemleri ve planlanan tedavinin amacıyla bütünleştirmektir.

## KAYNAKÇA

1. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer. 1998;82(11):2256-2261.
2. Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme. Cilt 2: Metodoloji ve Klinik Uygulamalar. Editör: Kibar M. Akademisyen Yayınevi; 2023.
3. Oh SW, Cheon GJ. Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging in Prostate Cancer: Opportunities and Challenges. Korean J Radiol. 2018;19(5):819-831. doi:10.3348/kjr.2018.19.5.819.
4. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023;50:1466-1486. doi:10.1007/s00259-022-06089-w.

5. European Association of Urology. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Sections on classification/staging, treatment of biochemical recurrence and follow-up. 2026 edition. Accessed September 2026.
6. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024. PMID:38626801.
7. Gillessen S, et al. Local and locoregional prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2026. doi:10.1016/j.annonc.2025.12.009.
8. Fizazi K, Attard G, Azad AA, et al. Advanced and metastatic prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2026;37(5):590-607. doi:10.1016/j.annonc.2026.01.015.
9. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al.; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet. 2020;395(10231):1208-1216. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
10. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREY). J Urol. 2021;206(1):52-61. doi:10.1097/JU.0000000000001698.
11. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic Performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. Clin Cancer Res. 2021;27(13):3674-3682. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4573.
12. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(4):678-688. doi:10.1007/s00259-016-3573-4.
13. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322.
14. Fanti S, Hadaschik B, Herrmann K. Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria. J Nucl Med. 2020;61(5):678-682. doi:10.2967/jnumed.119.233817.
15. Gafita A, Rauscher I, Weber M, et al. Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study. J Nucl Med. 2022;63(11):1651-1658. PMID:35422442.

# Bölüm 5

# MEME KANSERİNDE NEOADJUVAN TEDAVİ SONRASI REZİDÜEL İNVAZİV HASTALIKTA SİSTEMİK TEDAVİ SEÇİMİ

**Murat KİRACI**[1]

## GİRİŞ

Neoadjuvan sistemik tedavi, uygun hastalarda meme ve aksilladaki tümör yükünü azaltırken tedaviye duyarlılığın cerrahi materyal üzerinden değerlendirilmesini sağlar. Böylece cerrahi sonrası sistemik tedavi kararı, başlangıçtaki hastalık özellikleri ile tedavi sırasında elde edilen yanıtın birlikte yorumlanmasına dayanır. Bu yaklaşım özellikle HER2 pozitif ve üçlü negatif meme kanserinde önem kazanmıştır; bu alt tiplerde rezidüel invaziv hastalığın saptanması, postneoadjuvan dönemde kullanılacak ilaçların seçimini değiştirebilir. Hormon reseptörü (HR) pozitif/HER2 negatif hastalıkta ise endokrin duyarlılık, nodal tutulum ve diğer yüksek risk özellikleri kararın temel bileşenlerini oluşturur (1-3).

Rezidüel invaziv hastalık, neoadjuvan tedavi sonrasında memede ve/veya bölgesel lenf nodlarında canlı invaziv tümörün devam etmesini ifade eder. Bununla birlikte, cerrahi örnekte rezidü saptanan hastaların nüks olasılığı geniş bir aralıkta değişir. Düşük miktarda rezidüel tümörü bulunan bir hasta ile yaygın meme ve nodal tutulumu süren bir hastanın aynı risk düzeyinde değerlendirilmesi uygun değildir. Başlangıç evresi, biyolojik alt tip ve rezidüel tümör yükü birlikte ele alındığında, cerrahi sonrası patoloji hem prognozu tanımlamaya hem de ek tedavinin olası mutlak yararını değerlendirmeye katkıda bulunur (1,4,5).

Postneoadjuvan tedavi seçeneklerinin genişlemesi, etkinlik verilerinin hangi hasta grubunda elde edildiğinin dikkatle incelenmesini gerektirir. Örneğin DESTINY-Breast05, yüksek riskli HER2 pozitif rezidüel invaziv hastalıkta trastuzumab derukstekanı (T-DXd) trastuzumab emtansin (T-DM1) ile karşılaştırmış ve invaziv hastalıksız sağkalım yararı göstermiştir. Bu kanıt,

[1] Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmuratkiraci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3041-0134

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21513

kalan hastalık yükü ve önceki tedavi birlikte belirleyicidir. Etkili bir postneoadjuvan yaklaşım, hastayı yararı gösterilmiş tedavinin uygunluk ölçütleriyle eşleştirir ve beklenen kazanımı tedavinin güvenlilik profiliyle birlikte ele alır (1,2,5).

Güncel kanıtlar, seçilmiş hastalarda HER2 hedefli antikor-ilaç konjugatları, kapesitabin, olaparib ve CDK4/6 inhibitörleriyle tedavi seçeneklerini genişletmiştir. Bununla birlikte, örtüşen endikasyonlarda en uygun sıralama, bazı kombinasyonların ek yararı ve ctDNA ile yönlendirilen tedavinin klinik değeri açıklığa kavuşmayı beklemektedir. Bu nedenle postneoadjuvan tedavinin gelişimi, yeni ilaçların yanı sıra hangi hastanın hangi tedaviden yarar gördüğünün ve tedavilerin nasıl bir araya getirileceğinin daha kesin tanımlanmasına bağlıdır (1,6,9,12,23,31,33).

## KAYNAKÇA

1. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, NCCN Evidence Blocks. Version 6.2026, July 29, 2026.* (15/09/2026 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf adresinden ulaşılmıştır).
2. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2024;35(2):159–182. doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016.
3. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(13):1485–1505. doi:10.1200/JCO.20.03399.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164–172. doi:10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Yayımlanmış düzeltme: *The Lancet*. 2019;393(10175):986. doi:10.1016/S0140-6736(18)32772-7.
5. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):149–160. doi:10.1016/S1470-2045(21)00589-1.
6. Loibl S, Park YH, Shao Z, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2026;394(9):845–857. doi:10.1056/NEJMoa2514661. Yayımlanmış düzeltme: *The New England Journal of Medicine*. 2026;394(13):1352. doi:10.1056/NEJMx260006.
7. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(28):4414–4422. doi:10.1200/JCO.2007.10.6823.
8. Mittendorf EA, Jeruss JS, Tucker SL, et al. Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):1956–1962. doi:10.1200/JCO.2010.31.8469.
9. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2394–2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215.
10. Loibl S, Huang CS, Mano MS, et al. Adjuvant trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer patients with HER2-negative residual invasive disease in KATHERINE. *npj Breast Cancer*. 2022;8(1):106. doi:10.1038/s41523-022-00477-z.

11. Bedrosian I, Somerfield MR, Achatz MI, et al. Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(5):584–604. doi:10.1200/JCO.23.02225.
12. Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2022;33(8):750–768. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.520.
13. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(7):617–628. doi:10.1056/NEJMoa1814017.
14. Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2025;392(3):249–257. doi:10.1056/NEJMoa2406070.
15. Daiichi Sankyo, Inc. *ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) prescribing information. Revised May 2026.* DailyMed. (16/09/2026 tarihinde https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e67e73e-ddf4-4e4d-8b50-09d7514910b6 adresinden ulaşılmıştır).
16. Untch M, Shao Z, Huang CS, et al. Secondary safety analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in DESTINY-Breast05: Clinical and demographic risk factors of interstitial lung disease (ILD) and radiation pneumonitis (RP). *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl):516. ASCO Annual Meeting, kongre özeti. doi:10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.516.
17. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clinical Breast Cancer*. 2021;21(1):80–91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.014.
18. Alliance for Clinical Trials in Oncology. *T-DM1 and Tucatinib Compared With T-DM1 Alone in Preventing Relapses in People With High Risk HER2-Positive Breast Cancer, the CompassHER2 RD Trial.* ClinicalTrials.gov. NCT04457596. (17/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT04457596 adresinden ulaşılmıştır).
19. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2024;391(21):1981–1991. doi:10.1056/NEJMoa2409932.
20. Schmid P, Cortes J, Dent RA, et al. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for high-risk early-stage TNBC: Final analysis results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl):507. Kongre özeti. doi:10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.507.
21. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, et al. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(15):1696–1698. doi:10.1200/JCO.22.00503.
22. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Annals of Oncology*. 2024;35(5):429–436. doi:10.1016/j.annonc.2024.02.002.
23. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(22):2147–2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645.
24. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(23):2539–2551. doi:10.1200/JCO.21.00976.
25. Garber JE, Cameron D, Campbell C, et al. Sustained benefit of adjuvant olaparib in women with germline BRCA1- and BRCA2-associated high-risk HER2-negative early breast cancer: Upda-

ted results from the OlympiA phase III trial. *Annals of Oncology*. 2026 Aug 24. Basım öncesi çevrim içi yayın. doi:10.1016/j.annonc.2026.08.002.
26. Park KH, Loibl S, Sohn J, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with early breast cancer. *ESMO Open*. 2024;9(5):102974. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102974.
27. Conte PF, Dieci MV, Bisagni G, et al. A-BRAVE trial: a phase III randomized trial with anti-PD-L1 avelumab in high-risk triple-negative early breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2025;36(12):1492–1502. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.005.
28. Gilead Sciences. *Study of Sacituzumab Govitecan-hziy and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy (ASCENT-05/AFT-65 OptimICE-RD/GBG 119/ NSABP B-63).* ClinicalTrials.gov. NCT05633654. (17/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633654 adresinden ulaşılmıştır).
29. AstraZeneca. *A Study of Dato-DXd With or Without Durvalumab Versus Investigator's Choice of Therapy in Patients With Stage I–III Triple-negative Breast Cancer Without Pathological Complete Response Following Neoadjuvant Therapy (TROPION-Breast03).* ClinicalTrials.gov. NCT05629585. (16/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT05629585 adresinden ulaşılmıştır).
30. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Final outcomes of the SOFT and TEXT phase III trials in premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2026 Jun 1. Basım öncesi çevrim içi yayın. doi:10.1016/j.annonc.2026.05.704.
31. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2026;37(2):155–165. doi:10.1016/j.annonc.2025.10.005.
32. Martin M, Hegg R, Kim SB, et al. Treatment With Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy in Patients With High-risk Early Breast Cancer Who Received Neoadjuvant Chemotherapy: A Prespecified Analysis of the monarchE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2022;8(8):1190–1194. doi:10.1001/jamaoncol.2022.1488.
33. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2024;390(12):1080–1091. doi:10.1056/NEJMoa2305488.
34. Crown J, Stroyakovskii D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. *ESMO Open*. 2025;10(11):105858. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105858.
35. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, et al. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(18):2233–2235. doi:10.1200/JCO.24.00886.
36. Loibl S, Martin M, Bonnefoi H, et al. Final survival results from the PENELOPE-B trial investigating palbociclib versus placebo for patients with high-risk HR+/HER2− breast cancer and residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2025;36(7):832–837. doi:10.1016/j.annonc.2025.03.010.
37. Bardia A, Schmid P, Martín M, et al. Abstract GS1-10: Giredestrant vs standard-of-care endocrine therapy as adjuvant treatment for patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: Results from the global Phase III lidERA Breast Cancer trial. *Clinical Cancer Research*. 2026;32(4_Supplement):GS1-10. Kongre özeti. doi:10.1158/1557-3265.SABCS25-GS1-10.

# Bölüm 6

# DESTEKLEYİCİ ONKOLOJİ BAKIMINDA DİJİTAL ARAÇLAR VE YAPAY ZEKÂ

**Galip Can UYAR**[1]

## GİRİŞ

Dijital sağlık, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sağlık hizmetlerinin sunumunda dijital teknolojilerin kullanımını içeren geniş bir kavram olarak tanımlanır ve giderek artan biçimde sağlık sistemlerinin ayrılmaz bir parçası hâline gelmektedir [1]. Mobil sağlık uygulamaları (mHealth), giyilebilir teknolojiler, elektronik sağlık kayıtları (EHR), uzaktan hasta izleme sistemleri (RPM) ve yapay zekâ (YZ) gibi unsurlar, klinik karar destek süreçlerinden hasta takibine kadar çok sayıda alanda kullanılmakta ve sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmaktadır [2, 3].

Kanser bakımında ise bu dijital dönüşüm özellikle destekleyici onkoloji pratiğinde kendini göstermektedir [4]. Destekleyici bakım; semptom yönetimi, toksisite kontrolü, fonksiyonel destek, psikososyal iyilik hâli ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi gibi çok boyutlu alanları içerir. Günümüzde bu alanlarda dijital teknolojilerin entegrasyonu, hastaların tedavi sürecine aktif katılımını teşvik etmekte ve sağlık profesyonellerinin kişiselleştirilmiş yaklaşım geliştirmesine olanak tanımaktadır [4, 5].

Özellikle giyilebilir cihazlar (örneğin akıllı saatler, akıllı tartılar, mobil adım sayaçları) aracılığıyla fiziksel aktivite, uyku düzeni ve kilo kaybı gibi parametrelerin anlık takibi mümkün hâle gelmiştir. Bu sayede kemoterapiye bağlı gelişebilecek fonksiyonel bozulmalar ve kaşeksi gibi durumlar erken dönemde fark edilmekte ve müdahale fırsatı doğmaktadır [6]. Ayrıca, dijital olarak hasta tarafından bildirilen veriler (PRO; Patient-Reported Outcomes), elektronik platformlar üzerinden toplanarak sağlık hizmet sunucularına gerçek zamanlı bildirim sağlayabilmekte, böylece gecikmeden müdahale edilmesi mümkün olabilmektedir [7].

[1] Uzm. Dr.,Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, g.can_uyar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0698-777X

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21514

veya gereksiz uyarılar ve modellerin farklı hasta popülasyonlarında doğrulanması çözülmesi gereken temel sorunlardır [33, 35].

Gelecekte PRO verileri, giyilebilir sensörler, laboratuvar sonuçları ve elektronik sağlık kayıtlarından elde edilen klinik değişkenlerin birlikte değerlendirildiği multimodal sistemlerin geliştirilmesi beklenmektedir. Bununla birlikte, bu sistemlerin klinik değerinin yalnızca tahmin doğruluğuyla değil; semptom kontrolü, yaşam kalitesi, sağlık hizmeti kullanımı, hasta deneyimi ve sağlık eşitliği gibi hasta açısından anlamlı sonuçlar üzerindeki etkileriyle değerlendirilmesi gerekmektedir. PRO-TECT çalışmasının final sonuçları, dijital semptom izleminin sağkalımı değiştirmese bile acil servis kullanımını azaltabileceğini ve fiziksel fonksiyon, semptom kontrolü ve yaşam kalitesindeki bozulmayı geciktirebileceğini göstermesi açısından bu yaklaşımın önemli bir örneğidir [42].

## KAYNAKLAR

1. Holl F, Kircher J, Hertelendy AJ, Sukums F, Swoboda W. Tanzania's and Germany's Digital Health Strategies and Their Consistency With the World Health Organization's Global Strategy on Digital Health 2020-2025: Comparative Policy Analysis. J Med Internet Res. 2024;26:e52150. doi: 10.2196/52150.
2. Dorsey ER, Topol EJ. State of Telehealth. N Engl J Med. 2016;375(2):154-61. doi: 10.1056/NEJMra1601705.
3. Mathews SC, McShea MJ, Hanley CL, Ravitz A, Labrique AB, Cohen AB. Digital health: a path to validation. NPJ digital medicine. 2019;2(1):38.
4. Heudel P, Ubelmann C. Leveraging Digital Technology to Enhance Mind-Body Approaches in Cancer Treatment. JCO Clin Cancer Inform. 2025;9:e2400293. doi: 10.1200/cci-24-00293.
5. Marthick M, McGregor D, Alison J, Cheema B, Dhillon H, Shaw T. Supportive Care Interventions for People With Cancer Assisted by Digital Technology: Systematic Review. J Med Internet Res. 2021;23(10):e24722. doi: 10.2196/24722.
6. Wilde LJ, Ward G, Sewell L, Müller AM, Wark PA. Apps and wearables for monitoring physical activity and sedentary behaviour: A qualitative systematic review protocol on barriers and facilitators. Digital health. 2018;4:2055207618776454.
7. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, Molinier O, Pointreau Y, Domont J, et al. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2017;109(9):djx029.
8. Esteva A, Chou K, Yeung S, Naik N, Madani A, Mottaghi A, et al. Deep learning-enabled medical computer vision. NPJ Digit Med. 2021;4(1):5. doi: 10.1038/s41746-020-00376-2.
9. Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, DePristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. Nature medicine. 2019;25(1):24-9.
10. Miotto R, Wang F, Wang S, Jiang X, Dudley JT. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges. Briefings in bioinformatics. 2018;19(6):1236-46.
11. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med. 2019;25(1):44-56. doi: 10.1038/s41591-018-0300-7.
12. Aapro M, Bossi P, Dasari A, Fallowfield L, Gascón P, Geller M, et al. Digital health for optimal supportive care in oncology: benefits, limits, and future perspectives. Supportive care in cancer. 2020;28(10):4589-612.

13. Mooney K, Beck SL, Wilson C, Coombs L, Whisenant M, Moraitis AM, et al. Assessing patient perspectives and the health equity of a digital cancer symptom remote monitoring and management system. JCO Clinical Cancer Informatics. 2024;8:e2300243.
14. Piwek L, Ellis DA, Andrews S, Joinson A. The Rise of Consumer Health Wearables: Promises and Barriers. PLoS Med. 2016;13(2):e1001953. doi: 10.1371/journal.pmed.1001953.
15. Gresham G, Hendifar AE, Spiegel B, Neeman E, Tuli R, Rimel BJ, et al. Wearable activity monitors to assess performance status and predict clinical outcomes in advanced cancer patients. NPJ Digit Med. 2018;1:27. doi: 10.1038/s41746-018-0032-6.
16. Brouwer CG, Douma JAJ, Kuip EJM, Zweegman S, van de Donk N, Hopman MTE, et al. Decline in Smartphone-Assessed Physical Activity Level is Associated With Clinical Outcomes in Phase I/II Clinical Cancer Trials. J Natl Compr Canc Netw. 2024;22(5):323-30. doi: 10.6004/jnccn.2024.7001.
17. Akdogan O, Uyar GC, Bergerot CD, McCollom JW, Tuzcu TU, Yesilbas E, et al. Wearable-derived postdischarge mobility as a digital biomarker for 90-day readmission and mortality in metastatic cancer. Support Care Cancer. 2026;34(10). doi: 10.1007/s00520-026-11216-6.
18. Cheville AL, Kollasch J, Vandenberg J, Shen T, Grothey A, Gamble G, et al. A home-based exercise program to improve function, fatigue, and sleep quality in patients with Stage IV lung and colorectal cancer: a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage. 2013;45(5):811-21. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.05.006.
19. Friesner ID, Feng J, Kalnicki S, Garg M, Ohri N, Hong JC. Machine Learning-Based Prediction of Hospitalization During Chemoradiotherapy With Daily Step Counts. JAMA Oncol. 2024;10(5):642-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.0014.
20. Manz CR, Schriver E, Ferrell WJ, Williamson J, Wakim J, Khan N, et al. Association of Remote Patient-Reported Outcomes and Step Counts With Hospitalization or Death Among Patients With Advanced Cancer Undergoing Chemotherapy: Secondary Analysis of the PROStep Randomized Trial. J Med Internet Res. 2024;26:e51059. doi: 10.2196/51059.
21. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth T, Savard J, Ancoli-Israel S, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. J Clin Oncol. 2010;28(2):292-8. doi: 10.1200/jco.2009.22.5011.
22. Liu L, Rissling M, Natarajan L, Fiorentino L, Mills PJ, Dimsdale JE, et al. The longitudinal relationship between fatigue and sleep in breast cancer patients undergoing chemotherapy. Sleep. 2012;35(2):237-45. doi: 10.5665/sleep.1630.
23. Ancoli-Israel S, Liu L, Rissling M, Natarajan L, Neikrug AB, Palmer BW, et al. Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: a 1-year longitudinal study. Support Care Cancer. 2014;22(9):2535-45. doi: 10.1007/s00520-014-2204-5.
24. Sanford SD, Beaumont JL, Butt Z, Sweet JJ, Cella D, Wagner LI. Prospective longitudinal evaluation of a symptom cluster in breast cancer. J Pain Symptom Manage. 2014;47(4):721-30. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.05.010.
25. Moscato S, Ostan R, Giannelli A, Varani S, Chiari L. Symptom Monitoring in Oncological Patients Using Wrist-Worn Wearables: A Machine Learning Approach. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2025;2025:1-6. doi: 10.1109/embc58623.2025.11253240.
26. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol. 2011;12(5):489-95. doi: 10.1016/s1470-2045(10)70218-7.
27. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Battaglini CL, Williams GR. Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Sarcopenia in Patients with Cancer: A Systematic Review. Oncologist. 2020;25(2):170-82. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0600.

28. Kato R, Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Maeda Y, Ouchi M, Ogawa K, et al. Pretreatment bioelectrical impedance analysis predicts chemotherapy efficacy and toxicity in metastatic colorectal cancer patients. Clin Nutr ESPEN. 2025;66:497-504. doi: 10.1016/j.clnesp.2025.02.015.
29. Cereda E, Casirati A, Klersy C, Nardi M, Vandoni G, Agnello E, et al. Bioimpedance-derived body composition parameters predict mortality and dose-limiting toxicity: the multicenter ONCO-BIVA study. ESMO Open. 2024;9(8):103666. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103666.
30. Sim I. Mobile Devices and Health. N Engl J Med. 2019;381(10):956-68. doi: 10.1056/NEJMra1806949.
31. Rockey-Bartlett C, Morelli J, Coffel M, Geracitano J, Lafata JE, Khairat S. Effect of remote patient monitoring on healthcare use among patients with cancer: A systematic review. Digit Health. 2025;11:20552076251384220. doi: 10.1177/20552076251384220.
32. Cloß K, Verket M, Müller-Wieland D, Marx N, Schuett K, Jost E, et al. Application of wearables for remote monitoring of oncology patients: A scoping review. Digit Health. 2024;10:20552076241233998. doi: 10.1177/20552076241233998.
33. Canali S, Schiaffonati V, Aliverti A. Challenges and recommendations for wearable devices in digital health: Data quality, interoperability, health equity, fairness. PLOS Digit Health. 2022;1(10):e0000104. doi: 10.1371/journal.pdig.0000104.
34. Duin JJ, Baltussen JC, Albalak G, van Dam van Isselt EF, Portielje JEA, Mooijaart SP, et al. The use of wearable technology in studies in older adults with cancer: a systematic review. Oncologist. 2025;30(8). doi: 10.1093/oncolo/oyae319.
35. Sendak M, Gao M, Nichols M, Lin A, Balu S. Machine Learning in Health Care: A Critical Appraisal of Challenges and Opportunities. EGEMS (Wash DC). 2019;7(1):1. doi: 10.5334/egems.287.
36. Froicu EM, Oniciuc OM, Afrăsânie VA, Marinca MV, Riondino S, Dumitrescu EA, et al. The Use of Artificial Intelligence in Predicting Chemotherapy-Induced Toxicities in Metastatic Colorectal Cancer: A Data-Driven Approach for Personalized Oncology. Diagnostics (Basel). 2024;14(18). doi: 10.3390/diagnostics14182074.
37. Peterson DJ, Ostberg NP, Blayney DW, Brooks JD, Hernandez-Boussard T. Machine Learning Applied to Electronic Health Records: Identification of Chemotherapy Patients at High Risk for Preventable Emergency Department Visits and Hospital Admissions. JCO Clin Cancer Inform. 2021;5:1106-26. doi: 10.1200/cci.21.00116.
38. Pantano F, Manca P, Armento G, Zeppola T, Onorato A, Iuliani M, et al. Breakthrough Cancer Pain Clinical Features and Differential Opioids Response: A Machine Learning Approach in Patients With Cancer From the IOPS-MS Study. JCO Precis Oncol. 2020;4. doi: 10.1200/po.20.00158.
39. van Buchem MM, de Hond AAH, Fanconi C, Shah V, Schuessler M, Kant IMJ, et al. Applying natural language processing to patient messages to identify depression concerns in cancer patients. J Am Med Inform Assoc. 2024;31(10):2255-62. doi: 10.1093/jamia/ocae188.
40. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2016;34(6):557-65. doi: 10.1200/jco.2015.63.0830.
41. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, et al. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. Jama. 2017;318(2):197-8. doi: 10.1001/jama.2017.7156.
42. Basch E, Schrag D, Jansen J, Henson S, Ginos B, Stover AM, et al. Symptom monitoring with electronic patient-reported outcomes during cancer treatment: final results of the PRO-TECT cluster-randomized trial. Nat Med. 2025;31(4):1225-32. doi: 10.1038/s41591-025-03507-y.
43. Wójcik Z, Dimitrova V, Warrington L, Velikova G, Absolom K. Using Machine Learning to Predict Unplanned Hospital Utilization and Chemotherapy Management From Patient-Reported Outcome Measures. JCO Clin Cancer Inform. 2024;8:e2300264. doi: 10.1200/cci.23.00264.

# Bölüm 7

# OLİGODENDROGLİOMDA MOLEKÜLER PATOGENEZ VE YENİ NESİL DİZİLEMENİN TANISAL ROLÜ

**Hüseyin GENCER**[1]

## GİRİŞ

Oligodendrogliom, tanımı bütünüyle moleküler ölçütlere bağlanmış ilk beyin tümörlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 merkezi sinir sistemi tümörleri sınıflamasında tanı, izositrat dehidrogenaz (IDH) geninde mutasyon ile 1p ve 19q kromozom kollarının tamamını kapsayan birlikte kaybın gösterilmesini gerektirir; histolojik görünüm tek başına yeterli değildir. Bu değişiklik, tümörün biyolojisine ilişkin son on beş yılda biriken genomik bilginin doğrudan sonucudur ve patoloji laboratuvarının iş akışını da yeniden biçimlendirmiştir (1,2).

Büyük ölçekli genomik çalışmalar, erişkin tipi diffüz gliomların histolojik alt tiplerden çok birkaç temel moleküler değişiklikle tanımlanan gruplara ayrıldığını göstermiştir. IDH mutasyonu, 1p/19q kodelesyonu ve TERT promotor mutasyonunu birlikte taşıyan tümörler; klinik gidiş, eşlik eden mutasyonlar ve epigenetik profil bakımından tutarlı bir grup oluşturur. Buna karşılık geçmişte oligoastrositom olarak adlandırılan tümörlerin ayrı bir moleküler karşılığı bulunmadığı, bu olguların moleküler incelemeyle oligodendrogliom ya da astrositom olarak sınıflanabildiği ortaya konmuştur (3-6).

Yeni nesil dizileme (next-generation sequencing, NGS), uygun panel tasarımı ve analitik validasyon sağlandığında nokta mutasyonlarını, hedeflenen promotor değişikliklerini ve kromozom kolu düzeyindeki kopya sayısı değişikliklerini aynı örnekte değerlendirebilir. Bu kapasite tüm NGS panelleri için geçerli değildir; mutasyon analizi için valide edilmiş bir testin 1p/19q tüm kol kaybını veya CDKN2A/B homozigot delesyonunu da güvenilir biçimde saptadığı varsayılamaz. Sonucun güvenilirliği; örneğin tümör hücre oranına, hedef bölgelerin kapsamına, okuma derinliğine, kopya sayısı analizinin çözünürlüğüne ve kullanılan

[1] Uzm. Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, huseyinrahmigencer@gmail.com. ORCID iD: 0009-0004-0506-9725

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21515

IDH-yabanıl bir tümörde kodelesyon, kodelesyonlu bir tümörde ATRX kaybı veya oligodendroglial morfolojiye karşın negatif IDH sonucu, örnek niteliğinin ve test kapsamının yeniden incelenmesini gerektirir. Tutarsızlıklar farklı bir yöntemle doğrulama ve gerektiğinde metilasyon profiliyle ele alınmalıdır. CDKN2A/B homozigot delesyonu dereceyi tek başına belirleyen bir bulgu olarak değil, histolojik değerlendirmeye eşlik eden prognostik bilgi olarak raporlanmalıdır. Çözülemeyen olgularda NOS veya NEC kullanımı, incelemenin eksikliği ile yeterli incelemeye rağmen sınıflandırılamama ayrımına dayanmalıdır (1,32,42-44).

## SONUÇ

Oligodendrogliomun moleküler patogenezinin anlaşılması, tanımlayıcı değişikliklerin destekleyici ve prognostik bulgulardan ayrılmasını sağlamıştır. NGS'nin klinik katkısı, panelin kapsamı ve analitik validasyonu ile sınırlıdır; kapsamlı bir moleküler profil histopatolojik değerlendirmenin yerini almaz. Güvenilir bütünleşik tanı, IDH mutasyonu ile 1p/19q tüm kol kodelesyonunun doğru gösterilmesine ve sonuçların örnek niteliğiyle birlikte yorumlanmasına dayanır. CDKN2A/B homozigot delesyonu oligodendrogliomda tek başına CNS WHO derecesini belirlemez. Yeni belirteçlerin klinik kullanıma aktarılması için bağımsız doğrulama ve karar süreçlerine katkılarının gösterilmesi gereklidir (1,2,11,12,32).

## KAYNAKÇA

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro-Oncology. 2021;23(8): 1231–1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
2. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nature Reviews Clinical Oncology. 2021;18(3): 170–186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. The New England Journal of Medicine. 2015;372(26): 2481–2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
4. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. Nature Genetics. 2015;47(5): 458–468. doi:10.1038/ng.3273
5. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. The New England Journal of Medicine. 2015;372(26): 2499–2508. doi:10.1056/NEJMoa1407279
6. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. Acta Neuropathologica. 2014;128(4): 551–559. doi:10.1007/s00401-014-1326-7
7. Horbinski C, Ligon KL, Brastianos P, et al. The medical necessity of advanced molecular testing in the diagnosis and treatment of brain tumor patients. Neuro-Oncology. 2019;21(12): 1498–1508. doi:10.1093/neuonc/noz119

8. Capper D, Reifenberger G, French PJ, et al. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. Neuro-Oncology. 2023;25(5): 813–826. doi:10.1093/neuonc/noad008
9. van den Bent MJ, Franceschi E, Touat M, et al. Updated EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection—Update 1. Neuro-Oncology. 2025;27(2): 331–337. doi:10.1093/neuonc/noae213
10. Brat DJ, Aldape K, Bridge JA, et al. Molecular Biomarker Testing for the Diagnosis of Diffuse Gliomas: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American Association of Neuropathologists, Association for Molecular Pathology, and Society for Neuro-Oncology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2022;146(5): 547–574. doi:10.5858/arpa.2021-0295-CP
11. Sahm F, Brandner S, Bertero L, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. Neuro-Oncology. 2023;25(10): 1731–1749. doi:10.1093/neuonc/noad100
12. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, et al. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. The Journal of Molecular Diagnostics. 2017;19(3): 341–365. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.01.011
13. Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. The New England Journal of Medicine. 2023;389(7): 589–601. doi:10.1056/NEJMoa2304194
14. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science. 2008;321(5897): 1807–1812. doi:10.1126/science.1164382
15. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. The New England Journal of Medicine. 2009;360(8): 765–773. doi:10.1056/NEJMoa0808710
16. Hartmann C, Meyer J, Balss J, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. Acta Neuropathologica. 2009;118(4): 469–474. doi:10.1007/s00401-009-0561-9
17. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009;462(7274): 739–744. doi:10.1038/nature08617
18. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases. Cancer Cell. 2011;19(1): 17–30. doi:10.1016/j.ccr.2010.12.014
19. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. Cancer Cell. 2010;17(5): 510–522. doi:10.1016/j.ccr.2010.03.017
20. Turcan S, Rohle D, Goenka A, et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. Nature. 2012;483(7390): 479–483. doi:10.1038/nature10866
21. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Nature. 2012;483(7390): 474–478. doi:10.1038/nature10860
22. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. Nature. 2016;529(7584): 110–114. doi:10.1038/nature16490
23. Bunse L, Pusch S, Bunse T, et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. Nature Medicine. 2018;24(8): 1192–1203. doi:10.1038/s41591-018-0095-6
24. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. Cancer Research. 2006;66(20): 9852–9861. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-1796
25. Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. Science. 2011;333(6048): 1453–1455. doi:10.1126/science.1210557

26. Yip S, Butterfield YS, Morozova O, et al. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. The Journal of Pathology. 2012;226(1): 7–16. doi:10.1002/path.2995
27. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(15): 6021–6026. doi:10.1073/pnas.1303607110
28. Bell RJA, Rube HT, Kreig A, et al. The transcription factor GABP selectively binds and activates the mutant TERT promoter in cancer. Science. 2015;348(6238): 1036–1039. doi:10.1126/science.aab0015
29. Aoki K, Nakamura H, Suzuki H, et al. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. Neuro-Oncology. 2018;20(1): 66–77. doi:10.1093/neuonc/nox132
30. Spitzer A, Gritsch S, Nomura M, et al. Mutant IDH inhibitors induce lineage differentiation in IDH-mutant oligodendroglioma. Cancer Cell. 2024;42(5): 904–914.e9. doi:10.1016/j.ccell.2024.03.008
31. Appay R, Dehais C, Maurage CA, et al. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. Neuro-Oncology. 2019;21(12): 1519–1528. doi:10.1093/neuonc/noz124
32. Brat DJ, Aldape K, French PJ, et al. cIMPACT-NOW update 12: Refining pathology-based risk stratification and grading for IDH-mutant gliomas. Neuro-Oncology. 2026;28(9): 2069–2089. doi:10.1093/neuonc/noag108
33. Tirosh I, Venteicher AS, Hebert C, et al. Single-cell RNA-seq supports a developmental hierarchy in human oligodendroglioma. Nature. 2016;539(7628): 309–313. doi:10.1038/nature20123
34. Venteicher AS, Tirosh I, Hebert C, et al. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq. Science. 2017;355(6332): eaai8478. doi:10.1126/science.aai8478
35. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. The American Journal of Pathology. 2009;174(4): 1149–1153. doi:10.2353/ajpath.2009.080958
36. Barthel FP, Johnson KC, Varn FS, et al. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults. Nature. 2019;576(7785): 112–120. doi:10.1038/s41586-019-1775-1
37. Labreche K, Simeonova I, Kamoun A, et al. TCF12 is mutated in anaplastic oligodendroglioma. Nature Communications. 2015;6: 7207. doi:10.1038/ncomms8207
38. Bai H, Harmancı AS, Erson-Omay EZ, et al. Integrated genomic characterization of IDH1-mutant glioma malignant progression. Nature Genetics. 2016;48(1): 59–66. doi:10.1038/ng.3457
39. Johnson BE, Mazor T, Hong C, et al. Mutational analysis reveals the origin and therapy-driven evolution of recurrent glioma. Science. 2014;343(6167): 189–193. doi:10.1126/science.1239947
40. Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. Nature. 2020;580(7804): 517–523. doi:10.1038/s41586-020-2209-9
41. Capper D, Weissert S, Balss J, et al. Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors. Brain Pathology. 2010;20(1): 245–254. doi:10.1111/j.1750-3639.2009.00352.x
42. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. Acta Neuropathologica. 2015;129(1): 133–146. doi:10.1007/s00401-014-1370-3
43. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). Acta Neuropathologica. 2018;135(3): 481–484. doi:10.1007/s00401-018-1808-0

44. Ball MK, Kollmeyer TM, Praska CE, et al. Frequency of false-positive FISH 1p/19q codeletion in adult diffuse astrocytic gliomas. Neuro-Oncology Advances. 2020;2(1): vdaa109. doi:10.1093/noajnl/vdaa109
45. de Biase D, Acquaviva G, Visani M, et al. Next-Generation Sequencing Panel for 1p/19q Codeletion and IDH1-IDH2 Mutational Analysis Uncovers Mistaken Overdiagnoses of 1p/19q Codeletion by FISH. The Journal of Molecular Diagnostics. 2021;23(9): 1185–1194. doi:10.1016/j.jmoldx.2021.06.004
46. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature. 2018;555(7697): 469–474. doi:10.1038/nature26000
47. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, 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. The Journal of Molecular Diagnostics. 2017;19(1): 4–23. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
48. Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, et al. Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(1): dju384. doi:10.1093/jnci/dju384
49. Miller AM, Shah RH, Pentsova EI, et al. Tracking tumour evolution in glioma through liquid biopsies of cerebrospinal fluid. Nature. 2019;565(7741): 654–658. doi:10.1038/s41586-019-0882-3
50. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. Nature Medicine. 2012;18(4): 624–629. doi:10.1038/nm.2682

# Bölüm 8

# ENDOMETRİUM KANSERİNDE BİSPESİFİK ANTİKORLAR: MOLEKÜLER RASYONEL, KLİNİK KANITLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

**Fahri AKGÜL**[1]
**İvo GÖKMEN**[2]

## GİRİŞ

Endometrium kanseri, dünya genelinde en sık görülen jinekolojik malignitelerden biridir ve insidans ile mortalite yükü artmaktadır (1). Erken evrede cerrahi tedavi çoğu hasta için küratif olabilse de ileri veya rekürren hastalıkta tedavi başarısı; histopatolojik özelliklerin yanı sıra moleküler alt tip, önceki tedaviler ve tümör immün mikroçevresinin birlikte değerlendirilmesine bağlıdır. The Cancer Genome Atlas tarafından tanımlanan POLEmut, mismatch repair defektli (MMRd), özgül moleküler profili olmayan (NSMP) ve p53-anormal (p53abn) gruplar, endometrium kanserinin biyolojik olarak heterojen bir hastalık olduğunu göstermiş ve güncel risk sınıflandırmasının temelini oluşturmuştur (2-5).

Sistemik tedavideki en önemli değişimlerden biri, karboplatin-paklitaksel temelli birinci basamak tedaviye PD-1 inhibitörlerinin eklenmesidir. Randomize çalışmalar özellikle MMRd/MSI-H tümörlerde belirgin yarar göstermiş, pMMR hastalıkta da klinik olarak anlamlı kazanımlar sağlamıştır. Bunun sonucu olarak araştırma gündemi yalnızca immünoterapi-naif hastalarda yanıt üretmekten, immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) sonrasında gelişen direnci aşmaya, yanıtın dayanıklılığını artırmaya ve tedavi yükünü azaltmaya doğru kaymıştır (6-7).

Bispesifik antikorlar bu değişen klinik bağlamda iki biyolojik etkileşimi aynı moleküler yapı içinde düzenleyebilen terapötik platformlar olarak öne çıkmaktadır (10,13). Tümör antijeni ile CD3'ü eşleştirerek T hücrelerini tümöre yönlendirebilir

[1] Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji BD, fariak@doctor.com, ORCID iD: 0000-0003-1422-1093

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji BD, ivo.gokmen@comu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0382-5396

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21516

Alanı ileri taşıyacak temel adım, daha fazla ajan geliştirmekten çok doğru hedefi, doğru moleküler bağlamda ve güncel standart tedavilere karşı test etmektir. Bispesifik antikorların klinik geleceği; hedef ekspresyonunun nicel ve mekânsal değerlendirilmesine, dinamik biyobelirteçlerin geliştirilmesine, terapötik pencereyi genişleten mühendislik stratejilerine ve uygun aktif kontrol kollarını içeren randomize çalışmalara bağlıdır. Mevcut kanıtlar, bispesifik antikorların endometrium kanserinde umut verici ve hızla gelişen bir platform olduğunu, ancak henüz standart tedaviyi değiştirecek düzeyde klinik kanıta ulaşmadığını göstermektedir. Alanın bir sonraki eşiği, hangi tümör bağlamında iki hedefin eş zamanlı ve aynı molekülle hedeflenmesinin tek hedefli veya iki ayrı ajanlı stratejilerden gerçekten daha fazla klinik değer sağladığını ortaya koymaktır.

## KAYNAKÇA


1. Bray F, Laversanne M, Sung H, 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):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67–73. doi: 10.1038/nature12113.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. Lancet Oncol. 2025;26(8):e423–e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6.
4. Urban R, Castellano T, Doll K, et al. Endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology evidence-based review and recommendations: part I. Gynecol Oncol. 2026;209:15–25. doi: 10.1016/j.ygyno.2026.04.004.
5. Urban R, Eskander R, Westin S, et al. Endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology evidence-based review and recommendations: part II. Gynecol Oncol. 2026;209:120–130. doi: 10.1016/j.ygyno.2026.05.006.
6. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced endometrial cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2159–2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312.
7. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for primary advanced or recurrent endometrial cancer. N Engl J Med. 2023;388(23):2145–2158. doi: 10.1056/NEJMoa2216334.
8. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. N Engl J Med. 2022;386(5):437–448. doi: 10.1056/NEJMoa2108330.
9. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. Res Integr Peer Rev. 2019;4:5. doi: 10.1186/s41073-019-0064-8.
10. Herrera M, Pretelli G, Desai J, et al. Bispecific antibodies: advancing precision oncology. Trends Cancer. 2024;10(10):893–919. doi: 10.1016/j.trecan.2024.07.002.
11. O'Brien E, Mayer CM, Arend RC. Exploring T-cell bispecific antibodies in gynecologic malignancy. Gynecol Oncol Rep. 2025;59:101772. doi: 10.1016/j.gore.2025.101772.
12. Parola S, Colombo I. Bispecific antibodies in the treatment of epithelial ovarian, endometrial, and cervical cancer: an overview of current applications, challenges, and emerging opportunities. Explor Target Antitumor Ther. 2025;6:1002345. doi: 10.37349/etat.2025.1002345.
13. Shui L, Wu D, Yang K, et al. Bispecific antibodies: unleashing a new era in oncology treatment. Mol Cancer. 2025;24(1):212. doi: 10.1186/s12943-025-02390-y.

14. Greiner SM, Mauermann J, Lutz MS, et al. T cell-engaging CD276×CD3 bispecific antibody for treatment of endometrial cancer. J Transl Med. 2025;23(1):825. doi: 10.1186/s12967-025-06825-4.
15. Zhu M, Madia P, Crawford A, et al. Translational findings support regimen selection for first-in-human study of ubamatamab (MUC16×CD3 bispecific antibody) in patients with recurrent ovarian cancer. Clin Transl Sci. 2024;17(12):e70082. doi: 10.1111/cts.70082.
16. Zong L, Yu S, Mo S, et al. B7-H4 further stratifies patients with endometrial cancer exhibiting a nonspecific molecular profile. Arch Pathol Lab Med. 2023;147(11):1288–1297. doi: 10.5858/arpa.2022-0182-OA.
17. Lumish M, Chui MH, Zhou Q, et al. A phase 2 trial of zanidatamab in HER2-overexpressed advanced endometrial carcinoma and carcinosarcoma (ZW25-IST-2). Gynecol Oncol. 2024;182:75–81. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.12.028.
18. Gullovsen VL, Pavlicenco D, Hjelmeland ME, et al. High expression of the ADC target Claudin-6 associates with aggressive endometrial cancer and remains high in metastatic lesions. BJC Rep. 2026;4(1):17. doi: 10.1038/s44276-026-00225-x.
19. Kojima M, Sugimoto K, Tanaka M, et al. Prognostic significance of aberrant Claudin-6 expression in endometrial cancer. Cancers (Basel). 2020;12(10):2748. doi: 10.3390/cancers12102748.
20. National Library of Medicine (US). A phase 1/2 study of REGN5668 (MUC16×CD28) administered in combination with other agents in MUC16-positive malignancies [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020– [updated 2025 Nov 21; cited 2026 Sep 15]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590326
21. Yan F, Cruz-Correa M, Specht J, et al. A phase 1 study of PF-07260437, a B7-H4×CD3 bispecific T-cell engager, in patients with advanced or metastatic breast, ovarian, and endometrial cancer. Invest New Drugs. 2026;44(4):305–316. doi: 10.1007/s10637-026-01614-2.
22. National Library of Medicine (US). A phase 1 first-in-human study of CTIM-76 in recurrent ovarian cancer and other advanced CLDN6-positive solid tumors [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2024– [cited 2026 Sep 15]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06515613
23. Context Therapeutics. Context Therapeutics announces positive interim efficacy and safety results from ongoing phase 1 clinical trial for CTIM-76 [press release on the Internet]. Philadelphia: Context Therapeutics; 2026 Jun 15 [cited 2026 Sep 15]. Available from: https://contexttherapeutics.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/context-therapeutics-announces-positive-interim-efficacy-and
24. Zhou L, Zhao J, Li S, et al. Cadonilimab plus lenvatinib in advanced endometrial cancer: the multicenter single-arm phase II CLEAR-EC trial. Nat Commun. 2026 Sep 4. doi: 10.1038/s41467-026-77467-3. Epub ahead of print.
25. Lin J, Liu T, Chen J, et al. Efficacy and safety of cadonilimab combined with chemotherapy as the first-line treatment for primary advanced or recurrent endometrial cancer: a prospective single-arm open-label phase II clinical trial [study protocol]. BMJ Open. 2025;15:e094649. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094649.
26. Liu B, Chen J, Chen L, et al. Efficacy and safety of cadonilimab combined with chemotherapy as first-line treatment for primary advanced or recurrent endometrial cancer: an interim analysis of a prospective, single-arm, open-label phase II trial. Gynecol Oncol. 2026;207 Suppl:14–22. doi: 10.1016/j.ygyno.2026.03.014.
27. Zhou Q, Long X, Wang D, et al. A phase 2 study evaluating SSGJ-707 (PF-08634404), a PD-1/VEGF bispecific antibody, plus chemotherapy in patients with first-line advanced/recurrent endometrial cancer [abstract]. J Clin Oncol. 2026;44(16 Suppl):5627. doi: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.5627.
28. National Cancer Institute. Ivonescimab for the treatment of metastatic or recurrent endometrial cancer and cervical cancer [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2026 [cited

2026 Sep 15]. Available from: https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials-search/v?id=NCI-2025-02841
29. O'Cearbhaill RE, Moroney JW, Martin LP, et al. A phase 1/2 study of REGN5668, a MUC16×CD28 costimulatory bispecific antibody, in combination with other targeted therapies, in patients with recurrent ovarian or endometrial cancer: trial in progress update [abstract]. J Clin Oncol. 2026;44(16 Suppl):TPS5639. doi: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.TPS5639.
30. Bielski P, Barczyński J, Mikitiuk M, et al. The bispecific antibody targeting VISTA and PD-L1 shows enhanced tumor inhibitory activity in pancreatic, endometrial and breast cancers compared to mono- and combination immune checkpoint blockade. Front Immunol. 2025;16:1486799. doi: 10.3389/fimmu.2025.1486799.
31. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood. 2024;143(16):1565–1575. doi: 10.1182/blood.2023022432.
32. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Updated overall survival analysis and examination of subsequent therapy in endometrial cancer patients treated with pembrolizumab plus carboplatin/paclitaxel as compared with carboplatin/paclitaxel plus placebo in the NRG-GY018 trial [abstract]. J Clin Oncol. 2026;44(16 Suppl):5502. doi: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.5502.
33. Powell MA, Roed H, Willmott LJ, et al. Four-year survival outcomes with dostarlimab plus chemotherapy in mismatch repair deficient/microsatellite instability-high primary advanced or recurrent endometrial cancer in the RUBY trial. Gynecol Oncol. 2026. doi: 10.1016/j.ygyno.2026.05.008. Epub ahead of print.
34. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in previously treated advanced endometrial cancer: updated efficacy and safety from the randomized phase III Study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol. 2023;41(16):2904–2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152.
35. Pang X, Huang Z, Zhong T, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity. MAbs. 2023;15(1):2180794. doi: 10.1080/19420862.2023.2180794.

# Bölüm 9

# ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

**Engin ÇEŞMECİ**[1]

## GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) erken evre hastalığın sistemik tedavisinde temel amaç, etkin lokal tedaviye karşın gelişebilen ve çoğunlukla ölümcül seyreden nüksü önlemektir. Moleküler olarak seçilmiş hedefe yönelik tedaviler son yıllarda küratif amaçlı multimodal tedavinin temel bileşenlerinden biri hâline gelmiştir. İlk güçlü kanıtlar, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekzon 19 delesyonu veya L858R mutasyonu taşıyan tümörlerde adjuvan osimertinib ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) rearanjmanı bulunan hastalarda adjuvan alektinib ile elde edilmiştir. Bunları, NeoADAURA çalışmasında neoadjuvan osimertinibin patolojik yanıt üzerindeki yararı, ELEVATE çalışmasında adjuvan ensartinibin hastalıksız sağkalım (disease-free survival, DFS) yararı ve LIBRETTO-432 çalışmasında RET füzyonu pozitif hastalıkta adjuvan selperkatinibin olaysız sağkalım (event-free survival, EFS) yararı izlemiştir (1-3). Bununla birlikte bir moleküler değişikliğin ilaca duyarlılığı öngörmesi, aynı ilacın kür olasılığını artırdığını tek başına kanıtlamaz. Hastaların bir bölümü yalnızca cerrahi ile tedavi edilmiş olabilir; diğerlerinde mikrometastatik hastalık eradike edilebilir, geçici olarak baskılanabilir ya da dirençli klonlar seçilebilir. Bu nedenle adjuvan tedavide olası yarar; kümülatif toksisite, tedavi süresi, uyum, ekonomik yük ve hiç nüks gelişmeyecek hastaların gereksiz tedavisi ile birlikte değerlendirilmelidir.

Bu bölüm eleştirel anlatısal derleme olarak hazırlanmıştır. Literatür taraması 27 Eylül 2026 tarihine kadar güncellenmiş; Consensus, Scite ve SciSpace tamamlayıcı tarama araçları olarak kullanılmış, temel bulgular özgün yayınlar, PubMed/Europe PMC kayıtları, resmî kongre materyalleri ve ClinicalTrials.gov üzerinden

[1] Uzm. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, dr.engin.cesmeci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2158-9075

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21517

tasarımlar korunmalı; pulmoner işlev, fertilite, çalışma yaşamı ve kronik tedavi yükü sağkalımla birlikte raporlanmalıdır.

## SONUÇ

Hedefe yönelik tedavi, küratif KHDAK yönetiminin ayrılmaz bir parçası hâline gelmiştir. Adjuvan osimertinib klasik EGFR mutasyonlu hastalıkta OS yararı, alektinib uygun ALK pozitif hastalıkta belirgin nüks azalması sağlamıştır. ELEVATE ve LIBRETTO-432 randomize kanıtı ek ALK ve RET stratejilerine genişletmiş, NeoADAURA preoperatif EGFR inhibisyonunda patolojik yanıt üstünlüğü göstermiştir. Bununla birlikte tedavi süresi, tedavi sırası ve kemoterapinin yerine ilişkin belirsizlikler sürmektedir. Temel yaklaşım, doğru ve zamanında moleküler tanıyı evreleme ve lokal tedavi planıyla birleştirmektir. Nadir sürücülerde metastatik hastalıktaki etkinlik araştırma hipotezine yön vermeli, kanıtlanmış erken evre yararla karıştırılmamalıdır. Her tedavi önerisi, çalışmada gerçekten incelenen moleküler değişikliğe, hasta grubuna, kontrol koluna ve sonlanım noktasına dayandırılmalıdır.

## KAYNAKÇA

1. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(2): 137–147. doi:10.1056/nejmoa2304594
2. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(14): 1265–1276. doi:10.1056/nejmoa2310532
3. Wu YL, Hochmair M, Yang Y, et al. Selpercatinib in Early-Stage RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2026;395(7): 660–670. doi:10.1056/nejmoa2602628
4. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(11): 1245–1262. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.003
5. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(18): 1711–1723. doi:10.1056/nejmoa2027071
6. Yue D, Huang M, Song P, et al. Ensartinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2026;395(2): 151–161. doi:10.1056/nejmoa2518990
7. Dziadziuszko R, Solomon BJ, Wu YL, et al. 1787MO Updated Results From the Phase III ALINA Study of Adjuvant Alectinib vs Chemotherapy (Chemo) in Patients (Pts) With Early-Stage ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2025;36: S971–S972. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.2413
8. Zhang C, Hu Y, Jiang BY, et al. Neoadjuvant Lorlatinib in Stage III NSCLC Harboring ALK Fusion: A Phase 2 Multicenter Study (LORIN). *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(16_suppl): 8002. doi:10.1200/jco.2026.44.16_suppl.8002
9. Wu YL, Majem M, John T, et al. Adjuvant Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer: Exploratory 8-year Overall Survival Landmark Update from the ADAURA Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2026: 104179. doi:10.1016/j.jtho.2026.104179

10. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3): 229–263. doi:10.3322/caac.21834
11. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(3): 323–358. doi:10.1016/j.jtho.2017.12.001
12. Bossé Y, Boudreau DK, Saavedra Armero V, et al. Frequency of targetable genetic alterations in resectable lung adenocarcinoma: Results from the LORD project. *Lung Cancer*. 2025;203: 108530. doi:10.1016/j.lungcan.2025.108530
13. Soo RA, Reungwetwattana T, Perroud HA, et al. Prevalence of EGFR Mutations in Patients With Resected Stages I to III NSCLC: Results From the EARLY-EGFR Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(10): 1449–1459. doi:10.1016/j.jtho.2024.06.008
14. Pi C, Xu CR, Zhang MF, et al. EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China. *Thoracic Cancer*. 2018;9(7): 814–819. doi:10.1111/1759-7714.12651
15. Hondelink LM, Ernst SM, Atmodimedjo P, et al. Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life West-European cohort: Implications for adjuvant therapy. *European Journal of Cancer*. 2023;181: 53–61. doi:10.1016/j.ejca.2022.12.010
16. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6): 611–625. doi:10.1200/jco.21.01626
17. Olmedo ME, Cervera R, Cabezon-Gutierrez L, et al. New horizons for uncommon mutations in non-small cell lung cancer: BRAF, KRAS, RET, MET, NTRK, HER2. *World Journal of Clinical Oncology*. 2022;13(4): 276–286. doi:10.5306/wjco.v13.i4.276
18. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. 2023;616(7957): 553–562. doi:10.1038/s41586-023-05776-4
19. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discovery*. 2017;7(12): 1394–1403. doi:10.1158/2159-8290.cd-17-0716
20. Blakely CM, Urisman A, Gubens MA, et al. Neoadjuvant Osimertinib for the Treatment of Stage I-IIIA Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase II Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(26): 3105–3114. doi:10.1200/jco.24.00071
21. Herbst RS, John T, Grohé C, et al. Molecular residual disease analysis of adjuvant osimertinib in resected EGFR-mutated stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer. *Nature Medicine*. 2025;31(6): 1958–1968. doi:10.1038/s41591-025-03577-y
22. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(2): 118–131. doi:10.1056/nejmoa2302299
23. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(20): 1839–1850. doi:10.1056/nejmoa2309457
24. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25): 2371–2381. doi:10.1056/nejmoa2103695
25. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a KRASG12C Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(2): 120–131. doi:10.1056/nejmoa2204619
26. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10): 944–957. doi:10.1056/nejmoa2002787

27. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Previously Untreated BRAFV600E-mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10): 1307–1316. doi:10.1016/s1470-2045(17)30679-4
28. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(3): 241–251. doi:10.1056/nejmoa2112431
29. Ghazali N, Feng J, Hueniken K, et al. Analysis of outcomes in resected early-stage NSCLC with rare targetable driver mutations. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2024;16. doi:10.1177/17588359241308466
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 9.2026. 2026. (28/09/2026 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
31. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(10): 1830–1840. doi:10.1200/jco.22.02186
32. Tsutani Y, Goldman JW, Dacic S, et al. Adjuvant Osimertinib vs. Placebo in Completely Resected Stage IA2-IA3 EGFR-Mutated NSCLC: ADAURA2. *Clinical Lung Cancer*. 2023;24(4): 376–380. doi:10.1016/j.cllc.2023.02.002
33. ClinicalTrials.gov. A Global Study to Assess the Effects of Osimertinib in Participants With EGFRm Stage IA2-IA3 NSCLC Following Complete Tumour Resection (NCT05120349). 2026. (28/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT05120349 adresinden ulaşılmıştır).
34. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIA Completely Resected Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(10): 1127–1129. doi:10.1200/JCO.22.00051
35. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21): 3552–3559. doi:10.1200/jco.2007.13.9030
36. Singh N, Daly ME, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(27): 4430–4432. doi:10.1200/JCO.23.01261
37. He J, Tsuboi M, Weder W, et al. Neoadjuvant Osimertinib for Resectable EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(26): 2875–2887. doi:10.1200/jco-25-00883
38. Puri S, Leighl NB, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.0. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(7). doi:10.1200/jco-25-02822
39. Travis WD, Dacic S, Wistuba I, et al. IASLC Multidisciplinary Recommendations for Pathologic Assessment of Lung Cancer Resection Specimens After Neoadjuvant Therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(5): 709–740. doi:10.1016/j.jtho.2020.01.005
40. Zhong WZ, Yan HH, Chen KN, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023;8(1). doi:10.1038/s41392-022-01286-3
41. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(7): 585–597. doi:10.1056/nejmoa2402614
42. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of Stage III Non–Small Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(25): 3058–3060. doi:10.1200/JCO-24-01324
43. Yu J, Meng X, Ge H, et al. PL04.13 Aumolertinib Maintenance after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Interim Results of the Phase III Study (POLESTAR). *Journal of Thoracic Oncology*. 2024;19(10): S6–S7. doi:10.1016/j.jtho.2024.09.021

44. Bi N, Wang J, Jiang W, et al. Induction and concurrent aumolertinib with radiotherapy for EGFR-mutated stage III NSCLC: results of phase III ADVANCE trial and real-world validation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2026;11(1): 395. doi:10.1038/s41392-026-02891-2
45. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(27): 3320–3326. doi:10.1200/jco.2013.51.1816
46. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(34): 4007–4014. doi:10.1200/jco.2015.61.8918
47. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients With Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(2): 97–104. doi:10.1200/jco.18.00131
48. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(7): 713–722. doi:10.1200/jco.20.01820
49. Yue D, Xu S, Wang Q, et al. Erlotinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Therapy in Chinese Patients With Stage IIIA EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EVAN): A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(11): 863–873. doi:10.1016/s2213-2600(18)30277-7
50. He J, Su C, Liang W, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(9): 1021–1029. doi:10.1016/s2213-2600(21)00134-x
51. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(3): 231–241. doi:10.1200/jco.21.01729
52. ClinicalTrials.gov. A Study of 5 Years of Adjuvant Osimertinib in Completely Resected Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFRm) Non-small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) (NCT05526755). 2026. (28/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526755 adresinden ulaşılmıştır).
53. Osarogiagbon RU, Cetnar JP, Aljumaily R. Optimal Use of Targeted Therapy and Immunotherapy in Early-Stage, Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2026;46(3). doi:10.1200/edbk-26-518244
54. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(22): 2039–2051. doi:10.1056/nejmoa2306441
55. US Food and Drug Administration. Alecensa prescribing information. 2024. (28/09/2026 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/208434s015lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
56. Leonetti A, Boni L, Gnetti L, et al. Alectinib as Neoadjuvant Treatment in Potentially Resectable Stage III ALK-positive NSCLC: Final Analysis of ALNEO Phase II Trial (GOIRC-01-2020-ML42316). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl): 8015. doi:10.1200/jco.2025.43.16_suppl.8015
57. ClinicalTrials.gov. A Study of Multiple Therapies in Biomarker-selected Participants With Resectable Stages IB-III Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT04302025). 2026. (28/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT04302025 adresinden ulaşılmıştır).
58. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10): 931–943. doi:10.1056/nejmoa2004407

59. ClinicalTrials.gov. Phase II of Neoadjuvant and Adjuvant Capmatinib in NSCLC (NCT04926831). 2025. (28/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926831 adresinden ulaşılmıştır).
60. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(8): 731–739. doi:10.1056/nejmoa1714448
61. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Annals of Oncology*. 2019;30(5): 839–844. doi:10.1093/annonc/mdz077
62. Gerber DE, Oxnard GR, Govindan R. ALCHEMIST: Bringing genomic discovery and targeted therapies to early-stage lung cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015;97(5): 447–450. doi:10.1002/cpt.91
63. ClinicalTrials.gov. To Assess the Efficacy and Safety of Furmonertinib Versus Placebo, in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Positive Stage II-IIIA Non-small Cell Lung Carcinoma, Following Complete Tumour Resection With or Without Adjuvant Chemotherapy (NCT04853342). 2026. (28/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT04853342 adresinden ulaşılmıştır).
64. ClinicalTrials.gov. Almonertinib Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage II-IIIB Non-Small Cell Lung Cancer With EGFR-sensitive Mutations (NCT04687241). 2024. (28/09/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT04687241 adresinden ulaşılmıştır).
65. Matsumura Y, Yoh K, Zenke Y, et al. Initial Results of a Screening Trial for Evaluating Oncogenic Drivers in Japanese Patients With Surgically Resected Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: LC-SCRUM-Advantage. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16_suppl): 8065. doi:10.1200/jco.2025.43.16_suppl.8065

# Bölüm 10

# NÜKS EPİTELYAL OVER KANSERİNDE PLATİN DUYARLILIĞININ KLİNİK YORUMU VE TEDAVİ SEÇİMİ

**Evrican Zin GÜZEL**[1]

## GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserlerden biridir ve çoğu hastada ileri evrede tanı alır. İleri evre epitelyal over kanserinde tedavinin temelini, gözle görülen tüm hastalığın çıkarılmasını amaçlayan sitoredüktif cerrahi ile karboplatin ve paklitakselden oluşan platin bazlı kemoterapi oluşturur. Cerrahiye uygun hastalarda kemoterapi genellikle altı kür uygulanır; başlangıçta tam çıkarım olasılığı düşükse tedavi neoadjuvan kemoterapiyle başlayabilir (1).

İlk tedaviyle birçok hastada yanıt sağlanır; ancak ileri evre yüksek dereceli epitelyal over kanserinde hastaların %70'e varan bölümünde ilk üç yıl içinde nüks gelişir. Nüks sonrasında platinin yeniden etkili olup olmayacağı tedavi seçiminin temel sorularından biridir (1-3).

Nüksün yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre yeniden cerrahi düşünülebilir veya sistemik tedaviye geçilir. Platin kemoterapisi kararı, önceki tedaviden sağlanan yarar ve nüksün zamanlamasıyla birlikte verilir. Hastalık platin kemoterapisi uygulanırken ya da kısa süre sonra ilerlemişse yeniden platinle yanıt olasılığı azalır; platin dışı kemoterapi, bevacizumab veya uygun biyobelirtece göre hedefe yönelik tedavi seçenekleri değerlendirilir. Daha uzun bir aradan sonra nüks gelişmişse platin yeniden kullanılabilir (1,4).

Güncel kılavuzlar, nükste platin kararını eski 'refrakter, dirençli, kısmen duyarlı, duyarlı' kategorilerine veya altı aylık eşiğe tek başına bağlamayıp hastanın yeniden platin kullanımına uygunluğunu öne çıkarır. ASCO 2026 yaşayan kılavuzu da tedavi seçimini önceki platin yanıtı, önceki tedaviler, biyobelirteçler, toksisite ve hasta tercihiyle birlikte ele almaktadır (1,7,18).

[1] Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği , evricanzin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1132-2825

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21518

| Tablo 2. Nüks epitelyal over kanserinde kaydedilecek temel değişkenler | |
|---|---|
| **Değişken** | **Kayıt ilkesi** |
| Son platin tarihi | Son uygulama günü |
| Progresyon tarihi | Doğrulanmış ilk tarih ve kanıt türü |
| Platin yanıtı | Tam, parsiyel, stabil veya progresyon |
| Patoloji ve biyobelirteç | Alt tip, BRCA1/2, HRD ve uygunsa FRα |
| Önceki tedaviler | Tedavi basamakları, idame ve bırakma nedeni |
| Cerrahi durumu | Makroskopik rezidü ve yeri |

## SONUÇ

Nüks epitelyal over kanserinde platin yeniden kullanımı yalnızca altı aylık platinsiz aralığa göre belirlenmez. Önceki yanıt, progresyonun zamanı ve niteliği, kalıcı toksisite, histolojik alt tip, biyobelirteçler, tam rezeksiyon olasılığı ve hasta tercihi birlikte değerlendirilir. Son platin tarihi ile progresyon tarihinin ve kanıt türünün ayrı kaydedilmesi klinik karar ve retrospektif analiz için önemlidir (1,7,18). İkincil sitoredüksiyona ilişkin farklı randomize sonuçlar, cerrahi yararın uygun hasta seçimine ve tam makroskopik rezeksiyon olasılığına bağlı olduğunu göstermektedir (12,19,20).

## KAYNAKLAR

1. González-Martín A, Harter P, Leary A, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(10):833-848. doi:10.1016/j.annonc.2023.07.011.
2. Chase DM, Patton G, Annavarapu S, et al. Predicting platinum-resistance in advanced ovarian cancer: defining patient and disease characteristics to improve treatment approaches at initiation of treatment or earlier in the course of the disease. Front Oncol. 2026;16:1765220. doi:10.3389/fonc.2026.1765220.
3. Wang Q, Kuang L, Liu B, et al. A real-world retrospective cohort study: the clinical outcomes and characteristics of platinum-resistant recurrent ovarian cancer. Transl Cancer Res. 2025;14(5):3161-3174. doi:10.21037/tcr-2025-641.
4. González-Martín A, Ledermann JA. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of epithelial ovarian cancer. ESMO Open. 2026;11(2):106032. doi:10.1016/j.esmoop.2025.106032.
5. Ji S, Chen L, Yu Y, et al. A comprehensive comparison of PARP inhibitors as maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review and network meta-analysis. J Ovarian Res. 2025;18:18. doi:10.1186/s13048-025-01599-1.
6. Toyohara Y, Yunokawa M, Nimura R, et al. Effect of first-line poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor on second-line platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2026;37(4):e82. doi:10.3802/jgo.2026.37.e82.

7. Nag S, Ray-Coquard I, Gupta S, et al. Pan-Asia adapted ESMO Clinical Practice Guideline for the management of patients with newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer. ESMO Open. 2025;10(6):105125. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105125.
8. Colombo N, Zsiros E, Parma G, et al. Pembrolizumab plus weekly paclitaxel in platinum-resistant recurrent ovarian cancer (ENGOT-ov65/KEYNOTE-B96): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2026;407(10538):1525-1537. doi:10.1016/S0140-6736(26)00602-1.
9. Lorusso D, Gladieff L, O'Malley DM, et al. Overall survival with relacorilant and nab-paclitaxel in patients with platinum-resistant ovarian cancer (ROSELLA): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2026;407(10538):1513-1524. doi:10.1016/S0140-6736(26)00462-9.
10. Yuan G, Lou G, Li J, et al. Suvemcitug plus chemotherapy in women with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the SCORES randomized, double-blinded, phase 3 trial. Nat Cancer. 2026;7:182-193. doi:10.1038/s43018-025-01085-z.
11. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012;30(17):2039-2045. doi:10.1200/JCO.2012.42.0505.
12. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2021;385(23):2123-2131. doi:10.1056/NEJMoa2103294.
13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2014;32(13):1302-1308. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489.
14. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer. N Engl J Med. 2023;389(23):2162-2174. doi:10.1056/NEJMoa2309169.
15. US Food and Drug Administration. FDA approves mirvetuximab soravtansine-gynx for FRα-positive, platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. 22 March 2024. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-mirvetuximab-soravtansine-gynx-fra-positive-platinum-resistant-epithelial-ovarian (accessed 28 September 2026).
16. US Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab with paclitaxel for platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. 10 February 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-paclitaxel-platinum-resistant-epithelial-ovarian-fallopian-tube-or (accessed 28 September 2026).
17. US Food and Drug Administration. FDA approves relacorilant with nab-paclitaxel for platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. 25 March 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-relacorilant-nab-paclitaxel-platinum-resistant-epithelial-ovarian-fallopian-tube-or (accessed 28 September 2026).
18. Lesnock JL, Temin S, Bouberhan S, et al. Systemic Treatment of Ovarian Cancer Recurrence: ASCO Living Guideline, Version 2026.1.0. J Clin Oncol. Published online July 13, 2026. doi:10.1200/JCO-26-01591.
19. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2019;381(20):1929-1939. doi:10.1056/NEJMoa1902626.
20. Jiang R, Zhu J, Kim JW, et al; SOC-1 Investigators. Surgery versus no surgery in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: final overall survival analysis of the SOC-1 randomised phase 3 trial. Nat Med. 2024;30(8):2181-2188. doi:10.1038/s41591-024-02981-0.

# Bölüm 11

# KASA İNVAZİV MESANE KANSERİNDE NEOADJUVAN VE PERİOPERATİF TEDAVİ STRATEJİLERİ: GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

**Ozan Deniz GÜVEN**[1]

## 1. GİRİŞ

Mesane kanseri, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın GLOBOCAN 2022 tahminlerine göre dünyada yılda yaklaşık 614.000 yeni olgu ve 220.000'i aşkın ölüm ile en sık görülen dokuzuncu kanserdir (1). Kasa invaziv mesane kanserinde (KİMK) küratif tedavinin temeli radikal sistektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonudur; ancak cerrahi tek başına yeterli olmayabilir. Radikal sistektomi uygulanan 1.054 hastalık bir seride, organa sınırlı olmayan ve lenf nodu negatif tümörlerde 5 yıllık nükssüz sağkalım pT3b hastalıkta %62, pT4 hastalıkta %50 olarak bildirilmiştir (2). Bu tablo, tanı anında saptanamayan mikrometastatik hastalığa işaret eder ve sistemik tedavinin cerrahiye eklenmesinin temel gerekçesini oluşturur.

Son iki yılda KİMK tedavisi, yaklaşık yirmi yıllık sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi standardından immünoterapi ve antikor-ilaç konjugatlarını içeren perioperatif stratejilere doğru köklü bir dönüşüm geçirmiştir. Bu bölümde, bu dönüşümü belirleyen faz III çalışmalar, güncel kılavuz önerileri ve yanıtı bekleyen sorular eleştirel bir bakışla ele alınmaktadır.

## 2. SİSPLATİN BAZLI NEOADJUVAN KEMOTERAPİ: KANITIN TEMELİ

Neoadjuvan kemoterapinin sağkalıma katkısı iki büyük randomize çalışma ve bir meta-analizle gösterilmiştir. INT-0080 (Southwest Oncology Group [SWOG] 8710) çalışmasında üç kür klasik MVAC (metotreksat, vinblastin, doksorubisin, sisplatin) sonrası sistektomi, tek başına sistektomiye göre medyan sağkalımı 46

[1] Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, odg295@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9556-835X

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21519

## 8. SONUÇ VE GELECEK YÖNLER

KİMK'de perioperatif tedavi son iki yılda köklü biçimde değişmiştir. EV-P, sisplatin uygunluğundan bağımsız olarak genel sağkalım yararı gösteren ilk rejimdir; perioperatif durvalumab + GC ise sisplatine uygun hastalarda güçlü bir alternatif olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte yanıtı bekleyen önemli sorular vardır: EV-P ile NIAGARA rejiminin doğrudan karşılaştırılması; patolojik tam yanıt elde eden ve ctDNA'sı negatif olan hastalarda adjuvan fazın güvenle azaltılıp azaltılamayacağı; nöropati nedeniyle sisplatine uygun olmayan hastalarda en uygun tedavi; uzun dönem sağkalım ve gerçek yaşam toleransı.

Yakın gelecekte bu alanı şekillendirecek gelişmeler şimdiden görünmektedir. Faz III VOLGA çalışmasında (25), sisplatine uygun olmayan veya bu tedaviyi reddeden hastalarda yalnızca neoadjuvan dönemde verilen EV ile birlikte perioperatif durvalumabın, ara analizde cerrahiye göre hem olaysız hem de genel sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiği duyurulmuştur; tremelimumabın eklendiği üçüncü kolda ise olaysız sağkalımda anlamlı iyileşme, genel sağkalımda olumlu bir eğilim bildirilmiştir. Ancak bu sonuçlar şimdilik yalnızca sponsor firmanın basın bülteniyle duyurulmuş üst düzey verilerdir (26); hakemli bir bilimsel yayında henüz yer almadıklarından klinik uygulamaya yönelik kesin çıkarım için hakemli yayının beklenmesi gerekir. EV-P ile mesane korumayı araştıran HCRN GU22-598 ve EV-209 gibi faz II çalışmalar da sürmektedir (27,28). Bu gelişmeler, KİMK tedavisinin "herkese aynı tedavi" yaklaşımından patolojik yanıt, ctDNA ve hasta özelliklerine göre bireyselleştirilen, olası olduğunda organ koruyan bir stratejiye doğru ilerlediğine işaret etmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3): 229–263. doi:10.3322/caac.21834
2. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(3): 666–675. doi:10.1200/JCO.2001.19.3.666
3. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(9): 859–866. doi:10.1056/NEJMoa022148
4. International Collaboration of Trialists. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(16): 2171–2177. doi:10.1200/JCO.2010.32.3139
5. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *European Urology*. 2005;48(2): 202–205. doi:10.1016/j.eururo.2005.04.006

6. Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2024;25(2): 255–264. doi:10.1016/S1470-2045(23)00587-9
7. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *The Lancet Oncology*. 2011;12(3): 211–214. doi:10.1016/S1470-2045(10)70275-8
8. Akpınar Ç, Aydoğ E, Şahin B, et al. Contemporary trends in the surgical and systemic management of muscle-invasive bladder cancer: insights from a nationwide multicenter cohort in Turkey over 2 decades. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2026;24(6): 102612. doi:10.1016/j.clgc.2026.102612
9. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in patients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(34): 3353–3360. doi:10.1200/JCO.18.01148
10. Powles T, Kockx M, Rodriguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nature Medicine*. 2019;25(11): 1706–1714. doi:10.1038/s41591-019-0628-7
11. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, et al. Perioperative durvalumab with neoadjuvant chemotherapy in operable bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(19): 1773–1786. doi:10.1056/NEJMoa2408154
12. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22): 2102–2114. doi:10.1056/NEJMoa2034442
13. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(10): 875–888. doi:10.1056/NEJMoa2312117
14. Vulsteke C, Adra N, Danchaivijitr P, et al. Perioperative enfortumab vedotin and pembrolizumab in bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2026;394(13): 1257–1269. doi:10.1056/NEJMoa2511674
15. Galsky MD, Valderrama BP, Maruzzo M, et al. Enfortumab vedotin and pembrolizumab in cisplatin-eligible bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2026;395(4): 338–348. doi:10.1056/NEJMoa2601486
16. Apolo AB, Ballman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant pembrolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(1): 45–55. doi:10.1056/NEJMoa2401726
17. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4): 525–537. doi:10.1016/S1470-2045(21)00004-8
18. Powles T, Kann AG, Castellano D, et al. ctDNA-guided adjuvant atezolizumab in muscle-invasive bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(24): 2395–2408. doi:10.1056/NEJMoa2511885
19. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *The Lancet Oncology*. 2023;24(6): 669–681. doi:10.1016/S1470-2045(23)00170-5
20. Galsky MD, Daneshmand S, Izadmehr S, et al. Gemcitabine and cisplatin plus nivolumab as organ-sparing treatment for muscle-invasive bladder cancer: a phase 2 trial. *Nature Medicine*. 2023;29(11): 2825–2834. doi:10.1038/s41591-023-02568-1
21. Geynisman DM, Abbosh PH, Ross E, et al. Phase II trial of risk-enabled therapy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (RETAIN 1). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(9): 1113–1122. doi:10.1200/JCO-24-01214

22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 3.2026, August 6, 2026. (28/09/2026 tarihinde https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417 adresinden ulaşılmıştır).
23. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (limited text update March 2026). European Association of Urology. (28/09/2026 tarihinde https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer adresinden ulaşılmıştır).
24. Powles T, Bellmunt J, Compérat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(3): 244–258. doi:10.1016/j.annonc.2021.11.012
25. AstraZeneca. Treatment combination of durvalumab, tremelimumab and enfortumab vedotin or durvalumab and enfortumab vedotin in patients with muscle invasive bladder cancer ineligible to cisplatin or who refuse cisplatin (VOLGA). ClinicalTrials.gov kayıt numarası: NCT04960709. (11/10/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT04960709 adresinden ulaşılmıştır).
26. AstraZeneca. Perioperative Imfinzi plus neoadjuvant EV showed statistically significant and clinically meaningful improvements in event-free survival and overall survival in muscle-invasive bladder cancer in the Phase III VOLGA trial [Basın bülteni; hakemli bilimsel yayın değildir]. (02/10/2026 tarihinde https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2026/imfinzi-ev-improves-efs-os-in-bladder-cancer.html adresinden ulaşılmıştır).
27. Galsky MD. Phase 2 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab with selective bladder sparing for treatment of muscle-invasive urothelial cancer of the bladder (HCRN GU22-598). ClinicalTrials.gov kayıt numarası: NCT06809140. (11/10/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT06809140 adresinden ulaşılmıştır).
28. Astellas Pharma Global Development, Inc. An open-label, single-arm, phase 2 study to evaluate enfortumab vedotin plus pembrolizumab for bladder preservation in participants with muscle-invasive bladder cancer (EV-209). ClinicalTrials.gov kayıt numarası: NCT07475806. (11/10/2026 tarihinde https://clinicaltrials.gov/study/NCT07475806 adresinden ulaşılmıştır).

# Bölüm 12

# SAFRA KESESİ KANSERLERİ TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

**Mustafa ALÇIN**[1]
**Mevlüt Harun AĞCA**[2]

## GİRİŞ

Safra kesesi kanseri (SKK), biliyer sistemin en sık görülen kanseri olup ileri evrede tanı konulduğunda prognozu oldukça kötüdür (1). Erken evrede hastaların nadiren belirti vermesi nedeniyle erken tanı güçtür ve SKK'ların çoğu semptomatik safra taşı nedeniyle yapılan kolesistektomi sonrasında insidental olarak saptanmaktadır (1). Biliyer sistem kanserleri (BSK) intrahepatik, perihiler ve distal kolanjiyokarsinom ile SKK'yı kapsamakta; bu alt tipler arasında epidemiyoloji, klinik prezentasyon, doğal seyir, cerrahi tedavi, tedaviye yanıt ve prognoz açısından uzun süredir bilinen farklılıklar bulunmaktadır (2). Cerrahi, kür sağlayabilen tedavinin temel taşıdır ve en iyi sonuçlar uzman multidisipliner ekiplerin yönetiminde elde edilmektedir; ancak hastaların çoğu lokal ileri veya metastatik hastalıkla başvurmaktadır (2). Yeni nesil dizileme, multidisipliner bakım, neoadjuvan ve adjuvan stratejiler ile kemoterapi ve immünoterapiyi içeren yeni sistemik tedavilerdeki gelişmeler SKK'nın tedavi paradigmasını ve prognozunu giderek değiştirmektedir (1).

## EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Epidemiyoloji

2020 yılında dünya genelinde tahminen 115.949 yeni SKK olgusu gelişmiş ve SKK, 185 ülkede değerlendirilen 36 kanser türü arasında 25. sırada yer almıştır (1). Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte olup Amerika

[1] Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, alcinmstf@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-7193-6546
[2] Öğr. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, dr.mhagcaa@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9007-0704

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21520

## KAYNAKLAR


1. Roa JC, García P, Kapoor VK, et al. Gallbladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8(1): 69. doi:10.1038/s41572-022-00398-y
2. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *The Lancet*. 2021;397(10272): 428–444. doi:10.1016/S0140-6736(21)00153-7
3. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology*. 2014;6: 99–109. doi:10.2147/CLEP.S37357
4. Ramamoorthy T, Kulothungan V, Vijayakumar S, et al. Risk factors and clinical predictors associated with incidental gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2025;56(1): 247. doi:10.1007/s12029-025-01369-8
5. Chen LT, Vogel A, Hsu C, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2024;9(8): 103647. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103647
6. Schnelldorfer T. Porcelain gallbladder: a benign process or concern for malignancy? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013;17(6): 1161–1168. doi:10.1007/s11605-013-2170-0
7. Foley KG, Riddell Z, Coles B, et al. Risk of developing gallbladder cancer in patients with gallbladder polyps detected on transabdominal ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Radiology*. 2022;95(1137): 20220152. doi:10.1259/bjr.20220152
8. Foley KG, Lahaye MJ, Thoeni RF, et al. Management and follow-up of gallbladder polyps: updated joint guidelines between the ESGAR, EAES, EFISDS and ESGE. *European Radiology*. 2022;32(5): 3358–3368. doi:10.1007/s00330-021-08384-w
9. Aloia TA, Járufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB*. 2015;17(8): 681–690. doi:10.1111/hpb.12444
10. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2): 182–188. doi:10.1111/his.13975
11. Arends MJ, Esposito I, Gill AJ, et al. Changes in the 6th edition of the World Health Organization classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2026;88(7): 1295–1314. doi:10.1111/his.70116
12. Vogel A, Ducreux M, ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2025;10(1): 104003. doi:10.1016/j.esmoop.2024.104003
13. Zhu Y, Wu JA, Zhang D, et al. Global patterns of mutational profiles in biliary tract cancer. *Journal of Hepatology*. 2026;85(2): 271–288. doi:10.1016/j.jhep.2026.03.029
14. Parida GK, Panda RA, Agrawal K. Impact of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in staging of patients with gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications*. 2021;42(8): 846–854. doi:10.1097/MNM.0000000000001405
15. Agarwal AK, Kalayarasan R, Javed A, et al. The role of staging laparoscopy in primary gall bladder cancer—an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Annals of Surgery*. 2013;258(2): 318–323. doi:10.1097/SLA.0b013e318271497e
16. Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: pancreas and hepatobiliary cancers. *Annals of Surgical Oncology*. 2018;25(4): 845–847. doi:10.1245/s10434-017-6025-x
17. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Annals of Surgery*. 2015;261(4): 733–739. doi:10.1097/SLA.0000000000000728
18. Søreide K, Guest RV, Harrison EM, et al. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *The British Journal of Surgery*. 2019;106(1): 32–45. doi:10.1002/bjs.11035

19. Lee SE, Jang JY, Lim CS, et al. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2011;17(2): 174–180. doi:10.3748/wjg.v17.i2.174
20. Lee H, Kwon W, Han Y, et al. Optimal extent of surgery for early gallbladder cancer with regard to long-term survival: a meta-analysis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2018;25(2): 131–141. doi:10.1002/jhbp.521
21. Widmann B, Warschkow R, Beutner U, et al. Effect of lymphadenectomy in curative gallbladder cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2020;405(5): 573–584. doi:10.1007/s00423-020-01878-z
22. Pandey M, Chakraborty S, Hansalia D, et al. Defining surgical excellence in gallbladder cancer: a meta-analysis validating the 6-node threshold and extended D2 lymphadenectomy across all T-stages. *European Journal of Surgical Oncology*. 2026;52(6): 111804. doi:10.1016/j.ejso.2026.111804
23. Han HS, Yoon YS, Agarwal AK, et al. Laparoscopic surgery for gallbladder cancer: an expert consensus statement. *Digestive Surgery*. 2019;36(1): 1–6. doi:10.1159/000486207
24. Li D, Xu L, Deng X, et al. Laparoscopic versus open surgery in treating patients with gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2024;13(3): 444–459. doi:10.21037/hbsn-22-597
25. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(11): 1478–1486. doi:10.1007/s11605-007-0309-6
26. Ethun CG, Postlewait LM, Le N, et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: a multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *JAMA Surgery*. 2017;152(2): 143–149. doi:10.1001/jamasurg.2016.3642
27. Selvakumar B, Patkar S, Nekarakanti PK, et al. Timing of revision surgery for incidental gallbladder cancer: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *HPB*. 2026;28(3): 255–265. doi:10.1016/j.hpb.2025.12.017
28. Loke S, Low CE, Ong BDC, et al. Efficacy of neoadjuvant therapy in gallbladder cancer: a meta-analysis using reconstructed time-to-event data. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2025;29(9): 102133. doi:10.1016/j.gassur.2025.102133
29. Engineer R, Patkar S, Lewis SC, et al. A phase III randomised clinical trial of perioperative therapy (neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy) in locally advanced gallbladder cancers (POLCAGB): study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(6): e028147. doi:10.1136/bmjopen-2018-028147
30. Goetze TO, Bechstein WO, Bankstahl US, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin followed by radical liver resection versus immediate radical liver resection alone with or without adjuvant chemotherapy in incidentally detected gallbladder carcinoma after simple cholecystectomy or in front of radical resection of BTC (ICC/ECC) - a phase III study of the German registry of incidental gallbladder carcinoma platform (GR) - the AIO/CALGP/ACO-GAIN-trial. *BMC Cancer*. 2020;20(1): 122. doi:10.1186/s12885-020-6610-4
31. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(5): 663–673. doi:10.1016/S1470-2045(18)30915-X
32. Bridgewater J, Fletcher P, Palmer DH, et al. Long-term outcomes and exploratory analyses of the randomized phase III BILCAP study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(18): 2048–2057. doi:10.1200/JCO.21.02568
33. Nakachi K, Ikeda M, Konishi M, et al. Adjuvant S-1 compared with observation in resected biliary tract cancer (JCOG1202, ASCOT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10372): 195–203. doi:10.1016/S0140-6736(22)02038-4
34. Edeline J, Hirano S, Bertaut A, et al. Individual patient data meta-analysis of adjuvant gemcitabine-based chemotherapy for biliary tract cancer: combined analysis of the BCAT and PRODI-

GE-12 studies. *European Journal of Cancer*. 2022;164: 80–87. doi:10.1016/j.ejca.2022.01.009
35. Akkus E, Lamarca A. Adjuvant chemotherapy compared to observation in resected biliary tract cancers: survival meta-analysis of phase-III randomized controlled trials. *European Journal of Cancer*. 2025;220: 115342. doi:10.1016/j.ejca.2025.115342
36. Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. Biliary tract cancers, version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2025;23(9): 403–418. doi:10.6004/jnccn.2025.0042
37. Zeng D, Wang Y, Wen N, et al. Impact of adjuvant therapy on survival outcomes in resected gallbladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2026;15(2): 36. doi:10.21037/hbsn-24-433
38. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(14): 1273–1281. doi:10.1056/NEJMoa0908721
39. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8): EVIDoa2200015. doi:10.1056/EVIDoa2200015
40. Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus chemotherapy for advanced biliary tract cancer: a post hoc analysis of the TOPAZ-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2026;12(9): 960–964. doi:10.1001/jamaoncol.2026.2204
41. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10391): 1853–1865. doi:10.1016/S0140-6736(23)00727-4
42. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5): 690–701. doi:10.1016/S1470-2045(21)00027-9
43. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(24): 2617–2622. doi:10.1200/JCO.2014.60.2219
44. Choi SH, Rim CH, Shin IS, et al. Benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer: a comparability-based meta-analysis. *Hepatology International*. 2022;16(3): 712–727. doi:10.1007/s12072-022-10343-6
45. Harding JJ, Fan J, Oh DY, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *The Lancet Oncology*. 2023;24(7): 772–782. doi:10.1016/S1470-2045(23)00242-5
46. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(1): 47–58. doi:10.1200/JCO.23.02005
47. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(9): 1234–1243. doi:10.1016/S1470-2045(20)30321-1
48. Marabelle A, O'Malley DM, Hendifar AE, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. *Nature Cancer*. 2025;6(2): 253–258. doi:10.1038/s43018-024-00894-y

# Bölüm 13

# METASTATİK MEME KANSERİNDE ARDIŞIK ANTİKOR–İLAÇ KONJUGATI KULLANIMI: TEDAVİ SIRALAMASI VE ÇAPRAZ DİRENÇ

**Mehmet Ali ASLAN**[1]
**Esra ÖZER**[2]

## 1 GİRİŞ

Metastatik meme kanserinde hormon reseptörü (HR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) durumu sistemik tedavi seçimine yön verirken, antikor–ilaç konjugatları (ADC) farklı hasta gruplarındaki tedavi seçeneklerini genişletmiştir (1,2,3,4). HER2-pozitif hastalıkta trastuzumab emtansin (T-DM1), HER2-düşük hastalıkta trastuzumab derukstekan (T-DXd) ve triple-negatif hastalıkta trofoblast hücre yüzey antijeni 2'yi (TROP-2) hedefleyen sacituzumab govitecan (SG), ADC'lerin metastatik meme kanserindeki klinik kullanım alanını genişletmiştir (1,2,3). Bu ilerleme, bir hastanın yaşamı boyunca birden çok ADC alabileceği bir tedavi ortamı oluşturmuştur (4,5). Ancak ayrı çalışmalarda yarar gösteren ajanların art arda verilmesinin aynı büyüklükte yarar sağlayacağı varsayılamaz (4,5).

ADC etkinliği; hedef antijene erişim ve bağlanma, sitotoksik yükün serbestleşmesi ve hücre içindeki etkisi gibi birden çok aşamaya bağlıdır (3,6). İkinci ADC bu sürecin bazı bileşenlerini değiştirebilir, bazılarını ise ilk ajanla paylaşır (1,2,3,6). T-DM1 ve T-DXd'nin her ikisi de HER2'yi hedefler; ancak T-DM1'in DM1 yükü mikrotübülleri, T-DXd'nin derukstekan yükü ise topoizomeraz I'i hedefler (1,7). SG ve T-DXd farklı antijenleri hedeflese de her ikisi topoizomeraz I inhibitörü yük taşır (3,6,7). Bu nedenle "farklı ADC" ifadesi, mutlaka "farklı direnç profili" anlamına gelmez (6,8).

[1] Uzm. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, aslanalimehmet@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0000-4320-8520.

[2] Uzm. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, ozresra@hotmail.com. ORCID iD: 0009-0001-9014-1784.

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21521

## 9 SONUÇ

Metastatik meme kanserinde ardışık ADC kullanımı tek bir tedavi senaryosu değildir. T-DM1 sonrasında T-DXd için randomize klinik destek bulunurken, ortak topoizomeraz I inhibitörü yük sınıfını paylaşan ADC'lerin birbirini izlemesine ilişkin kanıtlar ağırlıkla retrospektiftir (4,5,7,37). İkinci ADC'nin bazı hastalarda etkin olması bütün sıraların eşdeğer olduğunu göstermez; ikinci tedaviyle daha kısa süreli yarar görülmesi de her hastada mutlak moleküler çapraz direnç bulunduğu anlamına gelmez (4,5,8,37).

Hedef kaybı, bağlanma kusuru, hücre içi işlenme bozukluğu ve sitotoksik yüke bağlı direnç farklı biyolojik süreçlerdir (6,8,14,15,41,46). Hedef veya yük sınıfı değişikliği bazı deneysel modellerde etkinliği yeniden sağlayabilse de bu bulgular, hastalar için doğrulanmış bir tedavi seçim algoritması oluşturmamaktadır (8,41,46).

ADC'lerin daha erken basamaklara taşındığı dönemde tedavi sıralaması; önceki tedaviler, yararlanma süresi, bırakılma nedeni, güncel tümör özellikleri, kalıcı toksisite, hasta tercihleri ve uygun alternatifler birlikte değerlendirilerek planlanmalıdır (5,9,10,11,39). Optimal sıralamanın ve direnç biyobelirteçleriyle yönlendirilen tedavi seçiminin yararını belirlemek için prospektif karşılaştırmalı ve translasyonel çalışmalar gereklidir (8,48,54).

## KAYNAKÇA

1. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2012;367(19): 1783-1791. doi:10.1056/NEJMoa1209124
2. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2022;387(1): 9-20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
3. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384(16): 1529-1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
4. Poumeaud F, Morisseau M, Cabel L, et al. Efficacy of administration sequence: sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2024;131(4): 702-708. doi:10.1038/s41416-024-02766-9
5. Huppert LA, Mahtani R, Fisch S, et al. Multicenter retrospective cohort study of the sequential use of the antibody-drug conjugates (ADCs) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and sacituzumab govitecan (SG) in patients with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *npj Breast Cancer.* 2025;11(1): 34. doi:10.1038/s41523-025-00748-5
6. Coates JT, Sun S, Leshchiner I, et al. Parallel genomic alterations of antigen and payload targets mediate polyclonal acquired clinical resistance to sacituzumab govitecan in triple-negative breast cancer. *Cancer Discovery.* 2021;11(10): 2436-2445. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0702
7. André F, Park YH, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised,

open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;401(10390): 1773-1785. doi:10.1016/S0140-6736(23)00725-0

8. Abelman RO, Wu B, Barnes H, et al. TOP1 mutations and cross-resistance to antibody-drug conjugates in patients with metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research.* 2025;31(10): 1966-1974. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-2771
9. Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, et al. Trastuzumab deruxtecan plus pertuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2026;394(6): 551-562. doi:10.1056/NEJMoa2508668
10. Cortés J, Punie K, Barrios C, et al. Sacituzumab govitecan in untreated, advanced triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2025;393(19): 1912-1925. doi:10.1056/NEJMoa2511734
11. Tolaney SM, de Azambuja E, Kalinsky K, et al. Sacituzumab govitecan plus pembrolizumab for advanced triple-negative breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2026;394(4): 354-366. doi:10.1056/NEJMoa2508959
12. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clinical Cancer Research.* 2016;22(20): 5097-5108. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2822
13. Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Science.* 2016;107(7): 1039-1046. doi:10.1111/cas.12966
14. Hamblett KJ, Jacob AP, Gurgel JL, et al. SLC46A3 is required to transport catabolites of noncleavable antibody maytansine conjugates from the lysosome to the cytoplasm. *Cancer Research.* 2015;75(24): 5329-5340. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-1610
15. Ríos-Luci C, García-Alonso S, Díaz-Rodríguez E, et al. Resistance to the antibody-drug conjugate T-DM1 is based in a reduction in lysosomal proteolytic activity. *Cancer Research.* 2017;77(17): 4639-4651. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-3127
16. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab Deruxtecan, a Novel TROP2-directed Antibody–drug Conjugate, Demonstrates Potent Antitumor Activity by Efficient Drug Delivery to Tumor Cells. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(12):2329–2340. doi:10.1158/1535-7163.MCT-21-0206
17. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. *Journal of Clinical Oncology.* 2025;43(3): 285-296. doi:10.1200/JCO.24.00920
18. Khera E, Cilliers C, Smith MD, et al. Quantifying ADC bystander payload penetration with cellular resolution using pharmacodynamic mapping. *Neoplasia.* 2021;23(2):210–221. doi:10.1016/j.neo.2020.12.001
19. Kumagai K, Aida T, Tsuchiya Y, Kishino Y, Kai K, Mori K. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab–drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4636–4645. doi:10.1111/cas.14686
20. U.S. Food and Drug Administration. *ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) prescribing information.* Aralık 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761139s038s042lbl.pdf
21. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2020;382(7): 610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
22. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nature Medicine.* 2024;30(8): 2208-2215. doi:10.1038/s41591-024-03021-7

23. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki with pertuzumab for unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer.* 15 Aralık 2025. Erişim tarihi: 30 Eylül 2026. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-pertuzumab-unresectable-or-metastatic-her2-positive
24. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(29): 3365-3376. doi:10.1200/JCO.22.01002
25. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023;402(10411): 1423-1433. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X
26. Pistilli B, Jhaveri K, Im SA, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: final overall survival analysis of the phase III TROPION-Breast01 study. *Annals of Oncology.* 2026;37(5): 663-674. doi:10.1016/j.annonc.2025.12.017
27. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves datopotamab deruxtecan-dlnk for unresectable or metastatic triple-negative breast cancer.* 22 Mayıs 2026. Erişim tarihi: 30 Eylül 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-datopotamab-deruxtecan-dlnk-unresectable-or-metastatic-triple-negative-breast-cancer
28. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves sacituzumab govitecan-hziy as monotherapy and in combination with pembrolizumab for first-line treatment of triple-negative breast cancer.* 24 Haziran 2026. Erişim tarihi: 30 Eylül 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-sacituzumab-govitecan-hziy-monotherapy-and-combination-pembrolizumab-first-line
29. Krop IE, Masuda N, Mukohara T, et al. Patritumab deruxtecan (HER3-DXd), a human epidermal growth factor receptor 3-directed antibody-drug conjugate, in patients with previously treated human epidermal growth factor receptor 3-expressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase I/II trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(36): 5550-5560. doi:10.1200/JCO.23.00882
30. Yin Y, Fan Y, Ouyang Q, et al. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial. *Nature Medicine.* 2025;31(6): 1969-1975. doi:10.1038/s41591-025-03630-w
31. Turner N, Saura C, Aftimos P, et al. Trastuzumab duocarmazine in pretreated human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: an open-label, randomized, phase III trial (TULIP). *Journal of Clinical Oncology.* 2025;43(5): 513-523. doi:10.1200/JCO.24.00529
32. Nadal-Serrano M, Morancho B, Escrivá-de-Romaní S, et al. The second generation antibody-drug conjugate SYD985 overcomes resistances to T-DM1. *Cancers.* 2020;12(3): 670. doi:10.3390/cancers12030670
33. Frenel JS, Zeghondy J, Guérin-Charbonnel C, et al. Tucatinib combination treatment after trastuzumab-deruxtecan in patients with ERBB2-positive metastatic breast cancer. *JAMA Network Open.* 2024;7(4): e244435. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.4435
34. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO–College of American Pathologists guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(22): 3867-3872. doi:10.1200/JCO.22.02864
35. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2024;391(22): 2110-2122. doi:10.1056/NEJMoa2407086
36. Modi S, Jacot W, Iwata H, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. *Nature Medicine.* 2025;31(12): 4205-4213. doi:10.1038/s41591-025-03981-4

37. Mai N, Klar Lieberman MM, Ferraro E, et al. Sequential antibody-drug conjugate therapy in patients with metastatic breast cancer treated with sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan. *JCO Precision Oncology.* 2025;9: e2400898. doi:10.1200/PO-24-00898
38. Tarantino P, Lee D, Foldi J, et al. Outcomes of subsequent treatment regimens after trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2025;117(11):2327–2335. doi:10.1093/jnci/djaf220
39. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast.* 2024;76:103756. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
40. Dent R, Shao Z, Schmid P, et al. Datopotamab deruxtecan in patients with untreated, advanced triple-negative breast cancer (TROPION-Breast02): a randomised, open-label, international, phase III trial. *Annals of Oncology.* 2026;37(8): 1066-1080. doi:10.1016/j.annonc.2026.03.008
41. Chen W, Gupta A, Mai N, et al. Trastuzumab deruxtecan resistance via loss of HER2 expression and binding. *Cancer Discovery.* 2026;16(2): 235-249. doi:10.1158/2159-8290.CD-25-0647
42. Almstedt K, Krauthauser L, Kappenberg F, et al. Discordance of HER2-low between primary tumors and matched distant metastases in breast cancer. *Cancers.* 2023;15(5): 1413. doi:10.3390/cancers15051413
43. Mosele F, Deluche E, Lusque A, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nature Medicine.* 2023;29(8): 2110-2120. doi:10.1038/s41591-023-02478-2
44. Bardia A, Tolaney SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology.* 2021;32(9): 1148-1156. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.002
45. Li G, Guo J, Shen BQ, et al. Mechanisms of acquired resistance to trastuzumab emtansine in breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2018;17(7): 1441-1453. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0296
46. Rampa DR, Seo M, Ogata N, et al. Payload diversification overcomes resistance and guides sequential antibody-drug conjugate therapy in breast cancer. *Clinical Cancer Research.* 2026;32(8): 1454-1461. doi:10.1158/1078-0432.CCR-25-3321
47. Zoeller JJ, Vagodny A, Taneja K, et al. Neutralization of BCL-2/XL Enhances the Cytotoxicity of T-DM1 In Vivo. Molecular Cancer Therapeutics. 2019;18(6):1115–1126. doi:10.1158/1535-7163.MCT-18-0743
48. Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology. 2022;33(8):750–768. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.520
49. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature Medicine.* 2024;30(12): 3717-3727. doi:10.1038/s41591-024-03261-7
50. Hu X, Curigliano G, Yonemori K, et al. Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial. *ESMO Open.* 2025;10(5): 105082. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105082
51. Fehm T, Cottone F, Dunton K, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2024;25(5):614–625. doi:10.1016/S1470-2045(24)00128-1
52. Pistilli B, Mosele F, Corcos N, et al. Patritumab deruxtecan in HR+HER2– advanced breast cancer: a phase 2 trial. *Nature Medicine.* 2025;31(10): 3492-3503. doi:10.1038/s41591-025-03885-3
53. Yamazaki CM, Yamaguchi A, Anami Y, et al. Antibody-drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance. Nature Communications. 2021;12:3528. doi:10.1038/s41467-021-23793-7

54. Lavori PW, Dawson R. Introduction to dynamic treatment strategies and sequential multiple assignment randomization. *Clinical Trials.* 2014;11(4):393–399. doi:10.1177/1740774514527651

# Bölüm 14

# 2026 YILINDA ERKEN EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE İMMÜNOTERAPİ: YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE DEĞİŞEN ZORLUKLAR

**Ali TÜRKER**[1]

## GİRİŞ

Adler'in 1912'de yayımladığı akciğer kanserine ilişkin tarihsel derlemede yalnızca 374 akciğer kanseri olgusu yer alırken, hastalık bugün en büyük küresel onkoloji yüklerinden biridir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre dünyada yaklaşık 2,5 milyon yeni akciğer kanseri olgusu ve 1,8 milyon ölüm meydana gelmiştir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) bu rakamların yaklaşık %85'inden sorumludur. KHDAK vakalarının %30'u rezeksiyona uygun evrede tanı almaktadır. Hastalık yükünün artışı, bununla birlikte konvansiyonel görüntüleme tekniklerine ulaşımın kolaylaşması; daha etkili ve tolere edilebilir küratif tedavinin önemini artırmaktadır (1,2).

Erken evre KHDAK terimi, klinik kullanımda rezeke edilebilir evre I–III hastalığı kapsayacak biçimde genişleyebilse de evre III hastaların tümü küratif rezeksiyona uygun durumda değildir. Bu bölümün temel odağı küratif cerrahiye uygun olarak değerlendirilen olgulardır; medikal nedenli operasyona uygun olmayan evre I hastalık ve rezeksiyona uygun olmayan evre III hastalık kısaca ele alınsa da bu gruplara ilişkin ayrıntılı bir değerlendirme yapılmamıştır. Konuyla ilgili klinik çalışmalarda farklı TNM versiyonlarını kullanmıştır; dolayısıyla tümör boyutu eşikleri ve lenf nodu sınıflamaları da farklılık göstermiştir. Bu nedenle metin içinde evreyle birlikte ilgili boyut ve nodal uygunluk ölçütleri de belirtilmeye çalışılmıştır. Klinik çalışma sonuçları bir arada verilmiş olsa da çalışmalar arası karşılaştırmaların doğrudan bir üstünlük kanıtı gibi yorumlanamayacağı unutulmamalıdır (3,4).

[1] Dr, Seyhan Devlet Hastanesi, alitrker0@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4872-2312

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21522

| **Tablo 3. KHDAK'de konversiyon cerrahisini araştıran çalışmalar** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Çalışma | Yazar / yıl | Tasarım ve indüksiyon | Cerrahi ve patolojik yanıt | Sağkalım |
| MDT-BRIDGE[2] | Reck ve ark. 2025 | Faz II; n=84<br>56 rezektabl, 28 sınırda rezektabl<br>Durvalumab + KT | Cerrahi: 72/84 (%86)<br>RT: 12/84 (%14)<br>R0 / MPR / pCR: BB | EFS / OS: BB<br>Toplam cerrahi oranı konversiyon oranı değildir. |
| LungMate 013 | Wang ve ark. 2025 | Randomize faz II<br>İndüksiyonu tamamlayan n=84<br>Unrezektabl IIIB–IIIC<br>Serplulimab + KT, 4 kür | Rezektabl: 57/84 (%68)<br>Randomize: 50<br>Cerrahi: 23; RT: 27<br>R0: %100<br>MPR / pCR: %62 / %48 | Cerrahi / RT için EFS HR: 0,38 (%95 GA: 0,14–1,01); ITT analizi |

## SONUÇ

Neoadjuvan ve perioperatif kemoimmünoterapi, rezektabl erken evre KHDAK'de sağkalım sonuçlarını iyileştirerek tedavi yaklaşımını değiştirmiştir. Bununla birlikte, en uygun tedavi süresi, adjuvan immünoterapinin bağımsız katkısı ve hangi hastalarda tedavinin güvenle azaltılabileceği belirsizliğini korumaktadır. Patolojik yanıt ve ctDNA umut verici prognostik bilgiler sağlasa da tek başlarına tedavi yoğunluğunu değiştirmek için yeterli değildir. Günümüzde tedavi seçimi; anatomik evre, moleküler özellikler, PD-L1 ekspresyonu ve cerrahi uygunluğun multidisipliner değerlendirilmesine dayanmalı; gelecekteki çalışmalar, kür olasılığını korurken gereksiz tedavi yükünü azaltmaya odaklanmalıdır.

## KAYNAKÇA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229–263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Spiro SG, Silvestri GA. One hundred years of lung cancer. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;172(5):523–529. doi:10.1164/rccm.200504-531OE.
3. Remon J, Cascone T, Saw SPL, et al. Early-stage non-small-cell lung cancer: emerging treatments and evolving challenges. The Lancet Respiratory Medicine. 2026; doi:10.1016/S2213-2600(26)00221-3.

4. Rami-Porta R, Nishimura KK, Giroux DJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming (ninth) edition of the TNM classification for lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(7):1007–1027. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011.
5. Chouaid C, Danson S, Andreas S, et al. Adjuvant treatment patterns and outcomes in patients with stage IB–IIIA non-small cell lung cancer in France, Germany, and the United Kingdom based on the LuCaBIS burden of illness study. Lung Cancer. 2018;124:310–316. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.042.
6. Mitsudomi T, Sato K, Suda K, et al. Immunotherapy in resectable non–small cell lung cancer; emerging clinical questions. International Journal of Lung Cancer. 2026;1:100024. doi:10.1016/j.ijlcan.2026.100024.
7. Frumm SM, Florez N, Lee JM, et al. Updates on the perioperative management of resectable non–small cell lung cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2026;24(4):e267005. doi:10.6004/jnccn.2026.7005.
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. Journal of Clinical Oncology. 2008;26:3552–3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
9. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. The Lancet. 2014;383(9928):1561–1571. doi:10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
10. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2022;23(10):1274–1286. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
11. Goss GD, Darling GE, Westeel V, et al. Adjuvant durvalumab in completely resected early-stage non-small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2026;44(7):553–564. doi:10.1200/JCO-25-01828.
12. Remon J, Cascone T, Peters S. BR.31 trial: adjuvant durvalumab as the third contender in resected non-small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2026;44(7):518–522. doi:10.1200/JCO-25-02696.
13. Chaft JE, Sun Z, Rudin CM, et al. Adjuvant nivolumab vs observation in resected non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial. JAMA. 2026; çevrimiçi yayımlanma: 1 Haziran. doi:10.1001/jama.2026.8992.
14. Provencio M, Bernabé R, Nadal E, et al. PL03.10 Adjuvant chemotherapy (CT) vs CT-immunotherapy for R0 stage IB–IIIA NSCLC patients (NADIM ADJUVANT): a randomized, phase 3 trial. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(10 Suppl 1):S6. doi:10.1016/j.jtho.2025.09.022.
15. Johnson DB, Nassar AH, Aijaz A, et al. Reconsidering adjuvant and perioperative immune-checkpoint inhibition: de-escalation, expansion and personalization. Nature Reviews Clinical Oncology. 2026;23(5):341–355. doi:10.1038/s41571-026-01123-4.
16. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2022;386:1973–1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170.
17. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, et al. Overall survival with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2025;393:741–752. doi:10.1056/NEJMoa2502931.
18. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2023;389:491–503. doi:10.1056/NEJMoa2302983.
19. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2024;390:1756–1769. doi:10.1056/NEJMoa2311926.

20. Heymach JV, He J, Harpole D, et al. Perioperative durvalumab for resectable non–small cell lung cancer: updated outcomes from the phase III AEGEAN trial. Journal of Clinical Oncology. 2026; çevrimiçi yayımlanma: 28 Ağustos. doi:10.1200/JCO-25-02659.
21. Yue D, Wang W, Liu H, et al. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. The Lancet Respiratory Medicine. 2025;13(2):119–129. doi:10.1016/S2213-2600(24)00269-8.
22. Lu S, Zhang W, Wu L, et al. Perioperative toripalimab plus chemotherapy for patients with resectable non-small cell lung cancer: the Neotorch randomized clinical trial. JAMA. 2024;331(3):201–211. doi:10.1001/jama.2023.24735.
23. Wakelee H, Spicer JD, Gao S, et al. Five-year outcomes of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer from the randomized KEYNOTE-671 study. Annals of Oncology. Published online August 21, 2026. doi:10.1016/j.annonc.2026.08.005.
24. Cascone T, Awad MM, Spicer J, et al. Perioperative nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: updated survival and biomarker analyses from CheckMate 77T. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(17 Suppl):LBA8010. doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA8010.
25. International Association for the Study of Lung Cancer. Perioperative atezolizumab plus chemotherapy more than doubles event-free survival in resectable stage II–IIIB NSCLC. 12 September 2026. (28/09/2026 tarihinde https://www.iaslc.org/iaslc-news/press-release/perioperative-atezolizumab-plus-chemotherapy-more-doubles-event-free adresinden ulaşılmıştır).
26. Phillips WJ, Jackson A, Kidane B, et al. Immunotherapy for early-stage non–small cell lung cancer: a practical guide of current controversies. Clinical Lung Cancer. 2025;26(3):179-190. doi:10.1016/j.cllc.2025.01.006.
27. Forde PM, Peters S, Donington J, et al. Perioperative vs neoadjuvant nivolumab for resectable NSCLC: patient-level data analysis of CheckMate 77T vs CheckMate 816. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10 Suppl):S2. doi:10.1016/j.jtho.2024.09.014.
28. Aburaki R, Fujiwara Y, Haketa S, et al. Immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy for resectable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2025;117(11):2191-2201. doi:10.1093/jnci/djaf190.
29. Yavuz G, Wang M, Spicer JD, et al. Navigating multimodality therapy in non–small cell lung cancer: neoadjuvant-only versus perioperative immunotherapy, surgical imperatives, and future approaches. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2026;46(3):e519336. doi:10.1200/EDBK-26-519336.
30. Dafni U, Tsourti Z, Vervita A, et al. neoadjuvant or perioperative chemoimmunotherapy treatment in patients with resectable NSCLC: still an open question. Comments on Marinelli et al. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(9):1336-1341. doi:10.1016/j.jtho.2025.05.007.
31. Garitaonaindia Y, Wakelee HA, Reck M, et al. Improving neoadjuvant and perioperative therapy in non-small-cell lung cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2026;23(9):712-729. doi:10.1038/s41571-026-01174-7.
32. Jones DR, Wakelee H, Spicer JD, et al. Association of pathologic regression with event-free survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10 Suppl):S24-S25. doi:10.1016/j.jtho.2024.09.022.
33. Sorin M, Prosty C, Ghaleb L, et al. neoadjuvant chemoimmunotherapy for NSCLC: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncology. 2024;10(5):621–633. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0057.
34. Rossi G, Barcellini L, Tagliamento M, et al. Immunotherapy for resectable NSCLC: neoadjuvant/perioperative followed by surgery over surgery followed by adjuvant. Systematic review and meta-analysis with subgroup analyses. ESMO Open. 2025;10(9):105759. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105759.

35. Daly ME, Simone CB II, Redman MW, et al. Induction and consolidation atezolizumab with stereotactic body radiation therapy versus radiation alone in high-risk, early-stage non-small-cell lung cancer (SWOG/NRG S1914): a multicentre, open-label, superiority, phase 3, randomised controlled trial. The Lancet. 2026. Published online September 6, 2026. doi:10.1016/S0140-6736(26)01655-7.
36. Pircher A, Sótér S, Eaton M, et al. 117O Stereotactic body radiotherapy (SBRT) with pembrolizumab (pembro) for unresected stage I/II non-small cell lung cancer (NSCLC): the randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-867 study. Immuno-Oncology Technology. 2024;24(Suppl):100746. doi:10.1016/j.iotech.2024.100746.

# Bölüm 15

# PREMENOPOZAL HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN ENDOKRİN TEDAVİ

**Esma UĞUZTEMUR**[1]

## GİRİŞ

Hormon reseptörü pozitif (HR+) meme kanserinde adjuvan endokrin tedavi, sistemik tedavinin temel bileşenlerinden biridir. Premenopozal hastalarda tedavi seçimi postmenopozal hastalara göre daha karmaşıktır; çünkü tümörün klinik ve patolojik özelliklerinin yanı sıra over fonksiyonunun devam edip etmediği, kemoterapi kullanımı, hastanın yaşı, nüks riski, tedaviye bağlı toksisiteler, fertilite beklentisi ve tedaviye uyum gibi faktörlerin birlikte değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca HR+ meme kanserinde nüks riskinin ilk beş yılla sınırlı olmaması, endokrin tedavinin yalnızca seçimini değil süresini de önemli bir klinik karar haline getirmektedir [1].

Premenopozal hastalarda adjuvan endokrin tedavinin temel seçenekleri tamoksifen, tamoksifen ile over fonksiyon baskılanması (OFS) ve aromataz inhibitörü (AI) ile OFS kombinasyonudur [2–4]. Bu seçenekler arasında etkinlik açısından bir basamaklanma bulunmakla birlikte, daha yoğun endokrin tedavi aynı zamanda menopozal semptomlar, cinsel işlev bozukluğu, kas-iskelet sistemi yakınmaları ve kemik kaybı gibi toksisitelerin artmasına yol açabilmektedir [5]. Bu nedenle tedavinin amacı tüm hastalarda maksimum endokrin baskılama sağlamak değil, hastanın mutlak nüks riskine uygun düzeyde endokrin tedavi yoğunluğunu belirlemektir [2,4].

Bu yaklaşımın kanıt temeli son yıllarda önemli ölçüde güçlenmiştir. SOFT ve TEXT çalışmalarının uzun dönem ve 15 yıllık final sonuçları, OFS'nin ve özellikle eksemestan + OFS kombinasyonunun rekürrens üzerindeki etkisinin uzun dönemde devam ettiğini göstermiştir [2]. Bununla birlikte mutlak yararın düşük riskli hastalarda sınırlı, genç ve klinik olarak yüksek riskli hastalarda ise

[1] ünvan: xxxxxxxxxxx, kurum: xxxxxxxxxxx, esmauguztemur@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1822-3870

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21523

## SONUÇ

Premenopozal HR+ erken evre meme kanserinde adjuvan endokrin tedavi, tüm hastalara tek tip bir yaklaşım uygulanmasından çok, bireysel nüks riskine göre tedavi yoğunluğunun belirlenmesini gerektirir. Düşük klinik riskli hastalarda beş yıllık tamoksifen çoğu zaman yeterli olurken, nüks riski arttıkça OFS eklenmesi ve özellikle yüksek riskli hastalarda AI + OFS kullanılması daha güçlü hastalık kontrolü sağlayabilir [8,11].

SOFT, TEXT ve ASTRRA çalışmalarından elde edilen uzun dönem veriler, OFS'den sağlanan mutlak yararın özellikle çok genç, kemoterapi gerektiren ve klinik-patolojik olarak yüksek risk taşıyan hastalarda daha belirgin olduğunu göstermektedir [2,6]. Buna karşılık tedavinin yoğunlaştırılması menopozal semptomlar, cinsel işlev bozukluğu, kas-iskelet sistemi yakınmaları ve kemik kaybı gibi toksisiteleri artırabileceğinden, beklenen onkolojik yarar tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkileriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Endokrin tedavinin süresi de başlangıç tedavisi kadar önemlidir. HR+ hastalıkta geç nüks riskinin uzun yıllar devam etmesi nedeniyle, özellikle yüksek riskli hastalarda beşinci yıldaki menopozal durum ve rezidüel nüks riski yeniden değerlendirilerek uzatılmış tedavi düşünülmelidir [1,8]. Ayrıca genç hastalarda fertilite ve gebelik isteği tedavi planının başlangıcından itibaren ele alınmalı; uygun şekilde seçilmiş hastalarda gebelik amacıyla geçici tedavi kesintisi multidisipliner değerlendirme ve yakın takip altında bir seçenek olarak değerlendirilebilir [25,26].

Sonuç olarak, premenopozal HR+ erken evre meme kanserinde optimal adjuvan endokrin tedavi; hastanın nüks riski, over fonksiyonu, yaşı, önceki kemoterapi kullanımı, tedavi tolerabilitesi, kemik sağlığı ve fertilite beklentisinin birlikte değerlendirilmesine dayanmalıdır. Güncel kanıtlar, tedavi yoğunluğunun ve süresinin bu faktörlere göre bireyselleştirilmesinin, uzun dönem hastalık kontrolü ile yaşam kalitesi arasındaki dengenin sağlanmasında temel yaklaşım olduğunu desteklemektedir [8].

## KAYNAKLAR

1. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836-1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830.
2. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Final outcomes of the SOFT and TEXT phase III trials in premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer. Ann Oncol. 2026;37(10):1367-1385. doi:10.1016/j.annonc.2026.05.704.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer

treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. Lancet Oncol. 2022;23(3):382-392. doi:10.1016/S1470-2045(21)00758-0.

4. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. J Clin Oncol. 2016;34(14):1689-1701. doi:10.1200/JCO.2015.65.9573.
5. Bernhard J, Luo W, Ribi K, et al. Adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression: patient-reported outcomes in the TEXT and SOFT randomised trials. Lancet Oncol. 2015;16(7):848-858. doi:10.1016/S1470-2045(15)00049-2.
6. Baek SY, Noh WC, Ahn SH, et al. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer after chemotherapy: an 8-year follow-up of the ASTRRA trial. J Clin Oncol. 2023;41(31):4864-4871. doi:10.1200/JCO.23.00557.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of ovarian ablation or suppression on breast cancer recurrence and survival: patient-level meta-analysis of 15 000 women in 23 randomised trials. Lancet. 2026;407(10540):1699-1711. doi:10.1016/S0140-6736(26)00313-2.
8. Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (UPDATE 2025). Clin Transl Oncol. 2026;28(1):105-125. doi:10.1007/s12094-025-04139-x.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011;378(9793):771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
10. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2015;372(5):436-446. doi:10.1056/NEJMoa1412379.
11. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. J Clin Oncol. 2016;34(19):2221-2231. doi:10.1200/JCO.2015.64.3171.
12. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2018;379(2):122-137. doi:10.1056/NEJMoa1803164.
13. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014;371(2):107-118. doi:10.1056/NEJMoa1404037.
14. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. J Clin Oncol. 2023;41(7):1376-1382. doi:10.1200/JCO.22.01064.
15. Davies C, Pan H, Godwin J, et al; Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013;381(9869):805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
16. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33(11):1097-1118. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.007.
17. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 4.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2026;24(7):e260033. doi:10.6004/jnccn.2026.0033.
18. Trenou KC, Mésidor M, Diorio C, Eslami A, Talbot D. Effects of extended aromatase inhibitors in women with hormone-dependent breast cancer who have already received five years of adjuvant hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. Bull Cancer. 2024;111(4):356-362. doi:10.1016/j.bulcan.2023.12.016.

19. Valenza C, Zheng Y, Milano M, et al. Extended endocrine therapy following 5 years of adjuvant luteinizing hormone-releasing hormone agonist in premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer: a cohort study. J Clin Oncol. 2026;44(6):486-496. doi:10.1200/JCO-25-01660.
20. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes. J Clin Oncol. 2024;42(9):987-993. doi:10.1200/JCO.23.01994.
21. Crown J, Stroyakovskii D, Yardley DA, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. ESMO Open. 2025;10(11):105858. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105858.
22. Hadji P, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in women with hormone-sensitive breast cancer: an updated joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2025;53:100694.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1353-1361. doi:10.1016/S0140-6736(15)60908-4.
24. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol. 2015;26(2):313-320.
25. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1645-1656. doi:10.1056/NEJMoa2212856.
26. Pagani O, Niman SM, Ruggeri M, et al; International Breast Cancer Study Group and the POSITIVE Trial Consortium. Updated results of the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) trial. Ann Oncol. 2026;37(9):1230-1241. doi:10.1016/j.annonc.2026.05.699.

# Bölüm 16

# KÜÇÜK HÜCRE DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE PERİOPERATİF TEDAVİLER

**Hayrani KAYA**[1]

## 1. GİRİŞ

Rezektabl KHDAK'de cerrahi sonrası nüks, özellikle okült mikrometastatik hastalığın erken dönemde saptanamaması nedeniyle önemli bir sorundur. Cerrahi tümör yükünü ortadan kaldırırken, sistemik tedaviler klinik olarak görünür hale gelmemiş uzak hastalık odaklarını kontrol etmeyi amaçlar. Bu nedenle "perioperatif tedavi" yalnızca bir ilacın ameliyat çevresinde verilmesini değil; cerrahi, sistemik tedavi ve gerektiğinde radyoterapinin doğru sırayla, hastanın biyolojisine göre planlanmasını ifade eder.

Tedavi alanı, yalnızca ameliyattan sonraki platin bazlı kemoterapi yaklaşımından; neoadjuvan kemoterapi-immünoterapi, ameliyat öncesi ve sonrası immünoterapi, adjuvan immünoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içeren çok seçenekli bir yapıya evrilmiştir. Bununla birlikte çalışmalar farklı evreleri, tedavi sürelerini ve sonlanım noktalarını değerlendirmiştir; sonuçlar bir rejimin diğerine doğrudan üstün olduğunu göstermez. 2025 ESMO kılavuzu, hastalık evresi ve moleküler özelliklerin tedavi kararında birlikte değerlendirilmesini vurgular (1).

## 2. PERİOPERATİF TEDAVİDE TEMEL KAVRAMLAR

### 2.1. Adjuvan ve neoadjuvan yaklaşım

Adjuvan tedavi, cerrahi rezeksiyon ve patolojik evreleme sonrasında mikroskobik kalıntı hastalık riskini azaltmak amacıyla uygulanır. Bu yaklaşım, cerrahi patoloji ve nodal evreleme sonrasında gerçek tümör yükünün bilinmesine olanak sağlar. Ancak ameliyattan sonra performans durumu bozulabilir, komplikasyonlar kemoterapiyi geciktirebilir veya tedavinin hiç verilememesine yol açabilir. Ayrıca

[1] Uzm. Dr., Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, hayrani_kaya@outlook.com, ORCID iD: 0000-0002-4544-5607

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21524

## 11. KLİNİK KARAR ALGORİTMASI

1. Tanıyı doğrulayın; histoloji, yeterli doku ve moleküler testleri tedavi öncesinde tamamlayın.
2. Güncel TNM ile klinik evreyi belirleyin; şüpheli mediastinal lenf nodlarını uygun invaziv yöntemle örnekleyin.
3. Göğüs cerrahisiyle rezektabiliteyi, beklenen rezeksiyon kapsamını ve R0 olasılığını netleştirin.
4. Evre, PD-L1, EGFR/ALK, komorbiditeler ve hasta tercihine göre cerrahi öncesi ya da sonrası sistemik tedavi stratejisini seçin.
5. Tedavi süresince yanıtı, toksisiteyi ve cerrahi uygunluğu birlikte izleyin; progresyonda evreyi yeniden değerlendirin.
6. Rezeksiyon patolojisi, başlangıç evresi ve önceki tedaviye göre adjuvan planı belirleyin: EGFR ekzon 19 delesyonu/L858R için osimertinib, ALK füzyonu için alektinib; EGFR/ALK negatif hastalıkta ise önceki rejim ve PD-L1 sonucuna göre immünoterapi seçimini yapın.

## 12. SONUÇ

Rezektabl KHDAK'de sistemik tedavi seçimini evre, nodal tutulum, EGFR/ALK sonucu ve cerrahi plan belirler. EGFR mutasyonu veya ALK füzyonu olmayan, uygun evre II-III hastalarda neoadjuvan ya da perioperatif kemoimmünoterapi kullanılabilir. Önce cerrahi uygulanmış hastalarda platin kemoterapisi sonrasında PD-L1 ve nüks riskine göre adjuvan immünoterapi değerlendirilir. EGFR ekzon 19 delesyonu veya L858R mutasyonunda osimertinib; ALK füzyonunda alektinib, ilgili çalışma ve evre ölçütleri karşılandığında adjuvan hedefe yönelik seçeneklerdir. Tedavi sırası başlangıçta multidisipliner kurulda belirlenmeli ve toksisite ile cerrahi uygunluğa göre yeniden değerlendirilmelidir (1).

## KAYNAKÇA

1. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2025;36(11):1245-1262. doi:10.1016/j.annonc.2025.08.003.
2. Forde PM, Spicer JD, Provencio M, et al. Overall survival with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(8):741-752. doi:10.1056/NEJMoa2502931.
3. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3552-3559. doi:10.1200/JCO.2007.13.9030.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Five-year survival outcomes with atezolizumab after chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small cell lung cancer (IMpower010): an open-label,

randomized, phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(21):2343-2349. doi:10.1200/JCO-24-01681.

5. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1274-1286. doi:10.1016/S1470-2045(22)00518-6.
6. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(21):1973-1985. doi:10.1056/NEJMoa2202170.
7. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2024;404(10459):1240-1252. doi:10.1016/S0140-6736(24)01756-2.
8. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(18):1672-1684. doi:10.1056/NEJMoa2304875.
9. Heymach JV, He J, Harpole D, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small cell lung cancer: updated outcomes from the phase III AEGEAN trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2026. Online ahead of print. doi:10.1200/JCO-25-02659.
10. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(19):1756-1769. doi:10.1056/NEJMoa2311926.
11. Forde PM, Provencio M, Girard N, et al. Overall survival with neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) in patients with resectable NSCLC in CheckMate 816 [kongre özeti]. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(17_suppl):LBA8000. doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA8000.
12. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(2):137-147. doi:10.1056/NEJMoa2304594.
13. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(14):1265-1276. doi:10.1056/NEJMoa2310532.
14. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2022;23(1):104-114. doi:10.1016/S1470-2045(21)00606-9.
15. Burdett S, Rydzewska L, Tierney JF, et al. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10:CD002142. doi:10.1002/14651858.CD002142.pub4.
16. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves atezolizumab as adjuvant treatment for non-small cell lung cancer. 15 October 2021. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-atezolizumab-adjuvant-treatment-non-small-cell-lung-cancer. Erişim: 4 Ekim 2026.
17. European Medicines Agency. Tecentriq EPAR product information. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq. Erişim: 4 Ekim 2026.
18. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab as adjuvant treatment for non-small cell lung cancer. 26 January 2023. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-non-small-cell-lung-cancer. Erişim: 4 Ekim 2026.

# Bölüm 17

# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN SİSTEMİK TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

**Duygu ERCAN UZUNDAL**[1]

## GİRİŞ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin neoplaziler (GEP-NEN), gastrointestinal sistem ve pankreastan gelişen ve biyolojik davranış açısından belirgin heterojenite gösteren bir tümör grubudur. Primer yerleşim, morfolojik diferansiyasyon, proliferatif aktivite, hormon üretimi ve klinik seyir hastadan hastaya değişebilir. Güncel sınıflamada iyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET) ile kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar (NEK) birbirinden ayrılır; iyi diferansiye NET'ler proliferatif aktiviteye göre grade 1 (G1), grade 2 (G2) ve grade 3 (G3) olarak sınıflandırılır (1,2). Bu ayrım yalnızca patoloji raporlaması açısından değil, sistemik tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Özellikle iyi diferansiye G3 NET'in ayrı bir klinik antite olarak kabul edilmesi, yüksek gradeli nöroendokrin neoplazilere yaklaşımı değiştirmiştir (1). Bu derleme iyi diferansiye gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NET) sistemik tedavisine odaklanmaktadır.

İleri evre GEP-NET'lerde kullanılabilir tedavi seçeneklerinin artması, tedavi kararını daha ayrıntılı ve bireyselleştirilmiş hale getirmiştir. Somatostatin analogları (SSA), moleküler hedefli tedaviler, sitotoksik kemoterapi ve peptid reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT) bugün iyi diferansiye ileri evre hastalıkta temel sistemik seçeneklerdir. Ancak bu seçeneklerin birbirleriyle doğrudan karşılaştırıldığı randomize çalışma sayısı sınırlıdır; bu nedenle tüm hastalara uygulanabilecek tek bir tedavi sırası tanımlanmış değildir (1,3). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzu da özellikle pankreatik NET'lerde SSA sonrasında PRRT, kemoterapi, everolimus ve sunitinib gibi birden fazla seçeneğin

[1] Uzm. Dr., Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, duyguercan89@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-1277-8413

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21525

faz II çalışma içinde değerlendirerek sekanslama tartışmasına yeni prospektif veri eklemiştir.

Buna rağmen tüm hastalara uygulanabilecek tek bir optimal sıra yoktur. Medikal onkolog için tedavi kararı; primer yerleşim, diferansiyasyon, Ki-67, SSTR ekspresyonu, hastalık seyri, tümör hacmi, hızlı yanıt gereksinimi, önceki tedaviler ve komorbiditelerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. G3 NET ile NEK'nin ayrılması özellikle önemlidir; bu ayrım, iyi diferansiye G3 hastalığın gereksiz yere platin temelli tedaviye yönlendirilmesini önler. Güncel veriler, GEP-NET yönetiminin sabit bir basamak dizisinden çok, klinik hedeflerin her aşamada yeniden tanımlandığı bireyselleştirilmiş ve multidisipliner bir süreç olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR


1. So E, Morizane C, Okusaka T. Systemic therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: current landscape and future directions. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2026;18:17588359261471127. doi:10.1177/17588359261471127
2. Vijayvergia N, Lee LS, Katona BW. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology*. 2026;170(1):34–49. doi:10.1053/j.gastro.2025.07.004
3. Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, et al. Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(32):5049–5067. doi:10.1200/JCO.23.01529
4. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [$^{177}$Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2024;403(10446):2807–2817. doi:10.1016/S0140-6736(24)00701-3
5. Chan JA, Geyer S, Zemla T, et al. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(7):653–665. doi:10.1056/NEJMoa2403991
6. McNamara MG, Sorbye H, Begum N, et al. Controversies in NEN: An ENETS position statement on the treatment of patients with Grade 3 well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastro-enteropancreatic tract. Journal of Neuroendocrinology. 2025;37(12):e70080. doi:10.1111/jne.70080
7. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4656–4663. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510
8. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(3):224–233. doi:10.1056/NEJMoa1316158
9. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):514–523. doi:10.1056/NEJMoa1009290
10. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2016;387(10022):968–977. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X

11. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):501–513. doi:10.1056/NEJMoa1003825
12. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves cabozantinib for adults and pediatric patients 12 years of age and older with pNET and epNET. [Internet]. 2025 Mar 26. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cabozantinib-adults-and-pediatric-patients-12-years-age-and-older-pnet-and-epnet [Erişim: 28 Eylül 2026]
13. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, et al. Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(7):1359–1369. doi:10.1200/JCO.22.01013
14. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of $^{177}$Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(2):125–135. doi:10.1056/NEJMoa1607427
15. Baudin E, Durand A, Beron A, et al. [$^{177}$Lu]Lu-dota-tate versus sunitinib in patients with metastatic progressive neuroendocrine tumours of the pancreas (OCLURANDOM): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet* Oncology. 2026;27(6):699–710. doi:10.1016/S1470-2045(26)00108-7
16. Walter T, Jann H, Ansquer C, et al. [$^{177}$Lu]Lu-edotreotide versus everolimus for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (COMPETE): a phase 3, multicentre, randomised, open-label, superiority trial. *The Lancet*. 2026;408(10551):234–247. doi:10.1016/S0140-6736(26)00604-5
17. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. [$^{177}$Lu]Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(12):1752–1763. doi:10.1016/S1470-2045(21)00572-6
18. Chauhan A, Halfdanarson TR, Vijayvergia N. Sequencing Choices and Real-World Clinical Management in Advanced Grade 2/3 GEP-NET Treatment: The Emerging Role of PRRT. *Cancers*. 2025;17(18):3008. doi:10.3390/cancers17183008
19. Virgolini IJ, Di Santo G, Santo G. Peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: advances, combination strategies, and future directions. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2026;53(7):4335–4347. doi:10.1007/s00259-025-07750-w

# Bölüm 18

# ONKOLOJİDE GÜNCEL FAPİ PET BT KULLANIMI

**Çiğdem DİNÇKAL**[1]

## 1. GİRİŞ VE TÜMÖR MİKROÇEVRESİNDE FAP BİYOLOJİSİ

Kanser tanısı, evrelemesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde uzun yıllardır klinik altın standart olarak kabul edilen [18F]FDG PET/BT, temel olarak hücrelerin artmış glikoz metabolizmasını (Warburg etkisi) ölçmektedir [1, 2]. Ancak glikoz metabolizmasının tümör hücresine özgüllük göstermemesi; enfeksiyon, inflamasyon ve granülomatöz hastalıklarda da artabilmesi yanı sıra beyin parankimi, karaciğer ve gastrointestinal sistem gibi organlardaki yüksek fizyolojik tutulumu bazı tümör tiplerinde tanısal duyarlılığı sınırlandırmaktadır [2, 3]. Bu kısıtlılıkları aşmak amacıyla geliştirilen Fibroblast Aktivasyon Proteini İnhibitörü (FAPİ) PET görüntüleme, doğrudan tümör parenkim hücrelerini değil, tümör stroma bileşenlerini hedefleyen özgün bir moleküler yaklaşımdır [3, 4].

Hücresel düzeyde FAP, 760 amino asitten oluşan, Tip II transmembran glikoproteini yapısında bir serin proteazdır [1, 4]. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) gen ailesine mensup olan FAP, diğer aile üyelerinden farklı olarak hem eksopeptidaz hem de endopeptidaz aktivitesine sahiptir; bu sayede jelatin ve Tip I kolajeni yıkarak hücre dışı matris (ECM) remodelling süreçlerinde kritik rol oynar [4, 5]. Sağlıklı ve dinlenim halindeki (quiescent) erişkin doku fibroblastlarında FAP ekspresyonu yok denecek kadar azken; reaktif veya reaktive olmuş Kanserle İlişkili Fibroblastlarda (CAF) yüksek düzeyde aşırı eksprese edilir [2, 5].

CAFs, epiteliyal kökenli katı tümörlerin (özellikle meme, pankreas, kolorektal, akciğer) %90'ından fazlasında stroma kütlesinin ana hücresel elemanını oluşturur ve bazı desmoplastik tümörlerde kütlenin %90'ı stroma dokusundan meydana gelebilir [3, 6]. Tümör mikroçevresinde (TME) yer alan CAF'lar; TGF-β, VEGF, IL-6 gibi büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgılayarak tümör büyümesini,

[1] Uzm.Dr., İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi,Tıbbi Onkoloji Kliniği, drcigdemdinckal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0780-295X

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21526

ederken FAP hedefli terapötikler Faz I veya kavram kanıtı aşamasında kalmaya devam ediyor, ancak sistemik hastalığı olan ve standart bakımın ötesinde ek yenilikçi yaklaşımlara acilen ihtiyaç duyan hastalar için umut vermeye devam etmektedir(32).

## 8. SONUÇ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak, tümör mikroçevresindeki Kanserle İlişkili Fibroblastları (CAF) hedefleyen FAPİ PET/BT görüntüleme, açlık kısıtlaması gerektirmeyen hasta dostu çekim protokolü, beyin ve karaciğerdeki düşük fizyolojik arka planı ile [18F]FDG PET'in kısıtlı kaldığı birçok solid tümörde tamamlayıcı ve değerli bir moleküler görüntüleme aracı sunmaktadır. Güncel klinik veriler, FAPİ PET'in özellikle gastrik karsinom, peritoneal karsinomatoz, pankreas kanseri, hepatobiliyer tümörler ve glioblastomda evreleme katkısını ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, yöntem henüz [18F]FDG'nin yerini alan standart bir yöntem olmayıp, benign inflamatuar süreçlerdeki yalancı pozitiflikler göz önünde bulundurulmalıdır. FAP-hedefli radyoligand tedavileri teranostik geleceğin en heyecan verici alanlarından biri olmakla birlikte, net klinik yararların ve uzun dönem güvenlik profillerinin gösterilmesi için çok merkezli prospektif Faz III çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

**1.** Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. Cancer Metastasis Rev 2020;39(3):783–803.
**2.** Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in Malignant and Non-Malignant Diseases: A Perfect Symbiosis? Cancers (Basel) 2021;13(19):4946.
**3.** Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. J Nucl Med 2018;59(9):1423–1429.
**4.** Zi F, He J, He D, Li Y, Yang L, Cai Z. Fibroblast activation protein α in tumor microenvironment: recent progression and implications (review). Mol Med Rep 2015;11(5):3203–3211.
**5.** Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. J Nucl Med 2018;59(9):1415–1422.
**6.** Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. J Nucl Med 2019;60(3):386–392.
**7.** Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. J Nucl Med 2019;60(10):1421–1429.
**8.** Millul J, Bassi G, Mock J, et al. An ultra-high-affinity small organic ligand of fibroblast activation protein for tumor-targeting applications. Proc Natl Acad Sci U S A 2021;118(16):e2101852118.
**9.** Backhaus P, Gierse F, Burg MC, et al. Translational imaging of the fibroblast activation protein (FAP) using the new ligand [68Ga]Ga-OncoFAP-DOTAGA. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022;49(6):1822–1832.

**10.** Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT using either 18F-AlF or cold-kit 68Ga labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumor delineation in lung cancer patients. J Nucl Med 2021;62(2):201–207.
**11.** Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. J Nucl Med 2019;60(6):801–805.
**12.** Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. First-In-Human Results on the Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of [177Lu]Lu-DOTA.SA.FAPi and [177Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPi)2. Pharmaceuticals (Basel) 2021;14(12):1212.
**13.** EANM/SNMMI Practice Guideline for FAP-Targeted PET Imaging. Joint Consensus Statement and Procedural Recommendations. Eur J Nucl Med Mol Imaging / J Nucl Med 2025.
**14.** Meta-Analysis Group on Gastric Cancer. Diagnostic performance of 68Ga-FAPI PET/CT versus 18F-FDG PET/CT in gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. Theranostics 2023;13(13):4694–4710.
**15.** Zhao L, Pang Y, Luo Z, et al. Role of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [18F]-FDG PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021;48(6):1944–1955.
**16.** Phulia RK, et al. Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT Imaging: Diagnostic Applications, Comparison with FDG, Pitfalls, and Future Directions. Diagnostics 2023;13(12):2018.
**17.** Kuten J, Levine C, Shamni O, et al. Head-to-head comparison of [68Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022;49(2):743–750.
**18.** Pang Y, Zhao L, Shang Q, et al. Positron emission tomography and computed tomography with [68Ga]Ga-fibroblast activation protein inhibitors improves tumor detection and staging in patients with pancreatic cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2022;49(4):1322–1337.
**19.** Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of 68Ga-FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. J Nucl Med 2021;62(6):779–786.
**20.** Röhrich M, Loktev A, Wefers AK, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46(12):2569–2580.
**21.** Koerber SA, Finck R, Dendl K, et al. Novel FAP ligands enable improved imaging contrast in sarcoma patients due to FAPI-PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021;48(12):3918–3924.
**22.** Gu B, Xu X, Zhang J, et al. The Added Value of 68Ga-FAPI-04 PET/CT in Patients with Head and Neck Cancer of Unknown Primary with 18F-FDG-Negative Findings. J Nucl Med 2022;63(6):875–881.
**23.** Elboga U, Sahin E, Cayirli YB, et al. Comparison of [68Ga]-FAPI PET/CT and [18F]-FDG PET/CT in Multiple Myeloma: Clinical Experience. Tomography 2022;8(1):293–302.
**24.** Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a 68Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04. J Nucl Med 2019;60(12):1743–1749.
**25.** Zhao L, Chen S, Chen S, et al. 68Ga-fibroblast activation protein inhibitor PET/CT on gross tumour volume delineation for radiotherapy planning of oesophageal cancer. Radiother Oncol 2021;158:55–61.
**26.** Windisch P, Röhrich M, Regnery S, et al. Fibroblast Activation Protein (FAP) specific PET for advanced target volume delineation in glioblastoma. Radiother Oncol 2020;150:159–163.
**27.** Liermann J, Syed M, Ben-Josef E, et al. Impact of FAPI-PET/CT on Target Volume Definition in Radiation Therapy of Locally Recurrent Pancreatic Cancer. Cancers (Basel) 2021;13(4):796.
**28.** Mori Y, et al. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease. RadioGraphics 2023;43(1):e220102.

**29.** Kratochwil C, Giesel FL, Rathke H, et al. [153Sm]Samarium-labeled FAPI-46 radioligand therapy in a patient with lung metastases of a sarcoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021;48(9):3011–3013.

**30.** Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: 64Cu- and 225Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models. J Nucl Med 2020;61(4):563–569.

**31.** Sun L, Lin Q, Chen H, et al. State-of-the-art FAPI-PET imaging for cancer diagnosis and therapy. Theranostics 2022;12(4):1557–1570.

**32.** Sophie C Siegmund , Emil Novruzov , Eduards Mamlins , Yuriko Mori, Sven Otto , Martin Canis , Tadashi Watabe , Richard P Baum, Rudolf A Werner, Frederik L Giesel, Current status of FAP therapy in solid tumors, Review Semin Nucl Med. 2026 Jan;56(1):40-52

# Bölüm 19

# METASTATİK KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE NGS'E GÖRE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

**Onur AĞCABAY**[1]

## GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya genelinde en sık tanı konulan kanser ve kansere bağlı ölümlerin de birinci nedenidir. GLOBOCAN 2024 tahminlerine göre yılda yaklaşık 2,6 milyon yeni olgu (tüm kanserlerin %12,8'i) ve 1,9 milyon ölüm (kanser ölümlerinin %19,1'i) akciğer kanserine bağlıdır (1). Olguların yaklaşık %80-85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturur ve hastaların yaklaşık %60-65'i tanı anında metastatik evrededir.

Metastatik KHDAK tedavisi son on beş yılda histolojiye dayalı kemoterapi seçiminden, tümörün moleküler profiline dayalı bireyselleştirilmiş tedaviye doğru evrilmiştir. Günümüzde tedavi kararı histolojik alt tip, PD-L1 ekspresyon düzeyi ve onkojenik driver değişikliklerin varlığına dayanmaktadır. Hedeflenebilir değişikliklerin sayısı arttıkça tek gen testlerinin sıralı olarak uygulanması hem doku hem zaman açısından sürdürülemez hale gelmiş; çok sayıda geni tek seferde değerlendiren yeni nesil dizileme (NGS) standart yaklaşım olmuştur. Hedefe yönelik tedavilerin çoğunluğu skuamöz dışı KHDAK grubunda olduğundan, Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO), Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzlarının tümü, ileri evre skuamöz dışı KHDAK'de geniş kapsamlı moleküler profillemeyi önermektedir. Skuamöz hücreli KHDAK'de ise test seçilmiş hasta grubunda önerilmektedir (2-4).

[1] Uzm. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, onuragcabay@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5057-0218

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21527

gözetilerek doğru okunması ve moleküler tümör kurullarında tartışılması, bu hızla genişleyen tedavi seçeneklerinin doğru hastaya ulaştırılmasının ön koşuludur.

## KAYNAKÇA


1. Sung H, Filho AM, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2026;76(4): e70090.
2. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(4): 339–357. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009
3. Puri S, Leighl NB, Ismaila N, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.0. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(7): e15–e55.
4. Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2026;24(4): e260017.
5. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, et al. Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2024;22(4): 249–274. doi:10.6004/jnccn.2204.0023
6. Reuss JE, Zaemes J, Gandhi N, et al. Comprehensive molecular profiling of squamous non-small cell lung cancer reveals high incidence of actionable genomic alterations among patients with no history of smoking. *Lung Cancer*. 2025;200: 108101.
7. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2024;35(7): 588–606.
8. Owen D, Ben-Shachar R, Feliciano J, et al. Actionable structural variant detection via RNA-NGS and DNA-NGS in patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA Network Open*. 2024;7(11): e2442970.
9. Drilon A, Duruisseaux M, Han JY, et al. Clinicopathologic features and response to therapy of NRG1 fusion-driven lung cancers: the eNRGy1 global multicenter registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(25): 2791–2802.
10. Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2022;33(8): 750–768.
11. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10): 1647–1662. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.017
12. Swalduz A, Schiffler C, Curcio H, et al. LIBELULE: a randomized phase III study to evaluate the clinical relevance of early liquid biopsy in patients with suspicious metastatic lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2025;20(4): 437–450.
13. Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing — Part 1: Tissue collection and management. *Virchows Archiv*. 2022;481(3): 335–350. doi:10.1007/s00428-022-03343-2
14. Penault-Llorca F, Kerr KM, Garrido P, et al. Expert opinion on NSCLC small specimen biomarker testing — Part 2: Analysis, reporting, and quality assessment. *Virchows Archiv*. 2022;481(3): 351–366. doi:10.1007/s00428-022-03344-1
15. Aggarwal C, Marmarelis ME, Hwang WT, et al. Association between availability of molecular genotyping results and overall survival in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *JCO Precision Oncology*. 2023;7: e2300191. doi:10.1200/PO.23.00191

16. Smeltzer MP, King JC, Connolly C, et al. The 2024 International Association for the Study of Lung Cancer global survey on biomarker testing. *Journal of Thoracic Oncology*. 2025;20(12): 1801–1813.
17. Westphalen CB, Boscolo Bielo L, Aftimos P, et al. ESMO Precision Oncology Working Group recommendations on the structure and quality indicators for molecular tumour boards in clinical practice. *Annals of Oncology*. 2025;36(6): 614–625.
18. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(1): 41–50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
19. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(21): 1935–1948. doi:10.1056/NEJMoa2306434
20. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, et al. Survival with osimertinib plus chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2026;394(1): 27–38. doi:10.1056/NEJMoa2510308
21. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, et al. CNS efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(7): 808–820. doi:10.1200/JCO.23.02219
22. Cho BC, Lu S, Felip E, et al. Amivantamab plus lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(16): 1486–1498. doi:10.1056/NEJMoa2403614
23. Yang JC, Lu S, Hayashi H, et al. Overall survival with amivantamab-lazertinib in EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(17): 1681–1693.
24. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, et al. Amivantamab plus lazertinib versus osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small-cell lung cancer with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from MARIPOSA. *Annals of Oncology*. 2024;35(9): 805–816. doi:10.1016/j.annonc.2024.05.541
25. Hayashi H, Cho BC, Spigel DR, et al. Long-term impact of first-line amivantamab plus lazertinib versus osimertinib on mechanisms of acquired resistance in MARIPOSA: a brief report. *Journal of Thoracic Oncology*. 2026;21(9): 103894.
26. Passaro A, Wang J, Wang Y, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Annals of Oncology*. 2024;35(1): 77–90. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.117
27. Fang W, Zhao Y, Luo Y, et al.; HARMONi-A Study Investigators. Ivonescimab plus chemotherapy in non-small cell lung cancer with EGFR variant: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(7): 561–570.
28. Fang W, Zhao Y, Luo Y, et al.; HARMONi-A Study Investigators. Bispecific antibody ivonescimab added to chemotherapy in EGFR-variant non-small cell lung cancer: the HARMONi-A randomized clinical trial. *JAMA*. 2026;336(4): 306–314.
29. Fang W, Wu L, Meng X, et al. Sacituzumab tirumotecan in EGFR-TKI-resistant, EGFR-mutated advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2026;394(1): 13–26.
30. Lu S, Wang J, Yang N, et al. Savolitinib plus osimertinib versus chemotherapy for advanced, EGFR mutation-positive, MET-amplified non-small-cell lung cancer in China (SACHI): interim analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2026;407(10526): 375–387.
31. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(22): 2039–2051. doi:10.1056/NEJMoa2306441
32. Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. Pragmatic randomized study of afatinib versus chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer with uncommon epidermal growth factor

receptor mutations: ACHILLES/TORG1834. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(18): 2049–2058.
33. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nature Communications*. 2023;14(1): 1070. doi:10.1038/s41467-023-35961-y
34. Tomić K, Vranić S. A remarkable year for NSCLC: seven new FDA approvals in 2025 across molecular targets. *Biomolecules and Biomedicine*. 2026;26(6): 869–871.
35. Yang JC, Lee DH, Lee JS, et al. Phase III KEYNOTE-789 study of pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(34): 4029–4039. doi:10.1200/JCO.23.02747
36. Yang JC, Wang M, Doucet L, et al. Phase II dose-randomized study of sunvozertinib in platinum-pretreated non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor exon 20 insertion mutations (WU-KONG1B). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(29): 3198–3208.
37. Okuma Y, Kubota K, Shimokawa M, et al. First-line osimertinib for previously untreated patients with NSCLC and uncommon EGFR mutations: the UNICORN phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2024;10(1): 43–51. doi:10.1001/jamaoncol.2023.5013
38. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology*. 2020;31(8): 1056–1064. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.478
39. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21): 2018–2029. doi:10.1056/NEJMoa2027187
40. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(29): 3400–3409. doi:10.1200/JCO.24.00581
41. Shaw AT, Solomon BJ, Felip E, et al. Lorlatinib versus crizotinib as first-line treatment for advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer: 7-year update from the phase III CROWN study. *Annals of Oncology*. 2026;37(9): 1242–1252.
42. Bearz A, Martini JF, Jassem J, et al. Efficacy of lorlatinib in treatment-naive patients with ALK-positive advanced NSCLC in relation to EML4::ALK variant type and ALK with or without TP53 mutations. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(11): 1581–1593.
43. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Annals of Oncology*. 2021;32(5): 620–630. doi:10.1016/j.annonc.2021.02.012
44. Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022;19(8): 499–514. doi:10.1038/s41571-022-00639-9
45. Drilon A, Chiu CH, Fan Y, et al. Long-term efficacy and safety of entrectinib in ROS1 fusion-positive NSCLC. *JTO Clinical and Research Reports*. 2022;3(6): 100332. doi:10.1016/j.jtocrr.2022.100332
46. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(2): 118–131. doi:10.1056/NEJMoa2302299
47. Pérol M, Li W, Pennell NA, et al. Taletrectinib in ROS1+ non-small cell lung cancer: TRUST. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(16): 1920–1929.
48. Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, et al. Spectrum of mechanisms of resistance to crizotinib and lorlatinib in ROS1 fusion-positive lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(10): 2899–2909. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0032

49. Lee S, Hu L. Zidesamtinib (Jideytro®): a new selective, brain-penetrant ROS1 inhibitor approved for the treatment of ROS1-positive non-small cell lung cancer. *Medicinal Chemistry Research*. 2026;35(9): 1543–1547.
50. Zhou C, Solomon B, Loong HH, et al. First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in RET fusion-positive NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(20): 1839–1850. doi:10.1056/NEJMoa2309457
51. Besse B, Subbiah V, Curigliano G, et al. Final efficacy and safety data from the phase I/II ARROW study of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2026;44(13): 1190–1197.
52. Lin JJ, Liu SV, McCoach CE, et al. Mechanisms of resistance to selective RET tyrosine kinase inhibitors in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31(12): 1725–1733. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.015
53. Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive lung cancers. *JCO Precision Oncology*. 2022;6: e2100418. doi:10.1200/PO.21.00418
54. Cho BC, Chiu CH, Massarelli E, et al. Updated efficacy and safety of entrectinib in NTRK fusion-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2024;188: 107442. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107442
55. Schram AM, Goto K, Kim DW, et al. Efficacy of zenocutuzumab in NRG1 fusion-positive cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(6): 566–576. doi:10.1056/NEJMoa2405008
56. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25): 2371–2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
57. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRAS G12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10378): 733–746. doi:10.1016/S0140-6736(23)00221-0
58. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRAS G12C mutation. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(2): 120–131. doi:10.1056/NEJMoa2204619
59. Barlesi F, Yao W, Duruisseaux M, et al. Adagrasib versus docetaxel in KRAS G12C-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2025;406(10503): 615–626. doi:10.1016/S0140-6736(25)00866-9
60. Chour A, Denis J, Mascaux C, et al. Brief report: severe sotorasib-related hepatotoxicity and non-liver adverse events associated with sequential anti-programmed cell death (ligand)1 and sotorasib therapy in KRAS G12C-mutant lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(10): 1408–1415. doi:10.1016/j.jtho.2023.05.013
61. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(1): 103–115. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.011
62. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al. Phase II, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600-mutant metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(21): 3700–3711. doi:10.1200/JCO.23.00774
63. Johnson ML, Smit EF, Felip E, et al. Updated overall survival analysis from the phase II PHAROS study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(35): 3706–3713. doi:10.1200/JCO-25-02023
64. Negrao MV, Skoulidis F, Montesion M, et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(8): e002891. doi:10.1136/jitc-2021-002891
65. Wolf J, Hochmair M, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated non-small-cell lung cancer: final results from the open-label, phase 2 GEOMETRY mono-1 trial. *The Lancet Oncology*. 2024;25(10): 1357–1370. doi:10.1016/S1470-2045(24)00441-8

66. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. Tepotinib treatment in patients with MET exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION phase 2 nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2023;9(9): 1260–1266. doi:10.1001/jamaoncol.2023.1962
67. Camidge DR, Bar J, Horinouchi H, et al. Telisotuzumab vedotin monotherapy in patients with previously treated c-Met protein-overexpressing advanced nonsquamous EGFR-wildtype non-small cell lung cancer in the phase II LUMINOSITY trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(25): 3000–3011. doi:10.1200/JCO.24.00720
68. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(3): 241–251. doi:10.1056/NEJMoa2112431
69. Heymach JV, Ruiter G, Ahn MJ, et al. Zongertinib in previously treated HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(23): 2321–2333. doi:10.1056/NEJMoa2503704
70. Le X, Kim TM, Loong HH, et al. Sevabertinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(18): 1819–1832. doi:10.1056/NEJMoa2511065
71. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: primary results from the randomized, phase II DESTINY-Lung02 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(31): 4852–4863. doi:10.1200/JCO.23.01361
72. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(4): 358–376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013
73. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(3): 399–410. doi:10.1016/j.jtho.2021.10.013
74. Skoulidis F, Araujo HA, Do MT, et al. CTLA4 blockade abrogates KEAP1/STK11-related resistance to PD-(L)1 inhibitors. *Nature*. 2024;635(8038): 462–471. doi:10.1038/s41586-024-07943-7
75. McCoach CE, Rolfo C, Drilon A, et al. Hypersensitivity reactions to selpercatinib treatment with or without prior immune checkpoint inhibitor therapy in patients with NSCLC in LIBRETTO-001. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(6): 768–778. doi:10.1016/j.jtho.2022.02.004
76. Cangır AK, Yumuk PF, Dizbay Sak S, et al. Lung cancer in Turkey. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022;17(10): 1158–1170. doi:10.1016/j.jtho.2022.06.001
77. Canaslan K, Eken E, Bilici M, et al. Bridging East and West: real-world clinicogenomic landscape of metastatic NSCLC in Türkiye. *Genes*. 2025;16(12): 1446. doi:10.3390/genes16121446

# Bölüm 20

# FEBRİL NÖTROPENİ

**Yağmur Başak ÇUBUKÇU[1]**
**Hatice ASOĞLU[2]**

## GİRİŞ

Febril nötropeni, kanser kemoterapisinin en sık görülen ve en ciddi komplikasyonlarından biridir; morbiditenin, sağlık kaynağı kullanımının ve kemoterapide erteleme ile doz azaltımına bağlı tedavi etkinliği kaybının başlıca nedenleri arasında yer alır (1). Febril nötropeni, kanser tedavisi sırasında acil bir durumdur ve hızlı, kanıta dayalı klinik ve antimikrobiyal yönetim gerektirir (2). Kemoterapiye bağlı nötropeni sırasında enflamasyon belirti ve bulguları tipik olarak baskılandığından ateş, ağır bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilir (3).

Enfeksiyon riski nötropeninin derinliği ve süresiyle artar; en yüksek risk, hematopoetik hücre naklinde engrafman öncesi dönemde ve akut lösemide indüksiyon kemoterapisi sonrasında görülen derin ve uzamış nötropenide ortaya çıkar (4). Standart çalışma prosedürlerinin uygulanması febril nötropeni ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltarak sonuçları iyileştirebilir (2).

Bu bölümde erişkin kanser hastalarında febril nötropeni yönetimi, güncel uluslararası kılavuzlar, randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler temel alınarak özetlenmektedir.

## TANIMLAR

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği3 2010 kılavuzunda ateş, tek seferde ölçülen ≥38,3 °C oral vücut sıcaklığı ya da 1 saat boyunca süren ≥38,0 °C vücut sıcaklığı; nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/mm³ olması ya da sonraki 48 saat içinde <500 hücre/mm³ düzeyine düşmesinin beklenmesi olarak

[1] Arş. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi, İç Hastalıkları AD, agmurcubukcu22@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-9973-7902

[2] Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD, drhatice10@gmail.com, hruzgar@cu.edu.tr, ORCID iD: 0009-0000-1366-5552

[3] IDSA: Infectious Diseases Society of America

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21528

doz steroid ve kısa etkili granülosit koloni stimülan faktörün düşünülmesini, enfeksiyon belirtilerinin yakından izlenmesini ve kemoterapiye ara verilmesini önermektedir; ancak bu öneriler uzman görüşüne dayanan C derecesindeki önerilerdir ve prospektif veriler yetersizdir (12).

## SONUÇ

Febril nötropeni, kemoterapi alan hastalarda hızlı tanı ve tedavi gerektiren onkolojik bir acil durumdur (2). Başvuruda sistematik klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme, ilk 1 saat içinde ampirik antibiyotik uygulanması ve MASCC ile uygun hastalarda Stabil Febril Nötropeni Klinik İndeksi gibi valide araçlarla risk sınıflaması yönetimin temelini oluşturur (1,4); ancak skorlar klinik değerlendirmenin yerini almaz (1,6). Yüksek riskli hastalarda yerel direnç epidemiyolojisi ve bireysel risk faktörleri gözetilerek seçilen antipsödomonal β-laktam monoterapisi standart yaklaşımdır (3,15); seçilmiş düşük riskli hastalar ise oral ve ayaktan tedavi edilebilir (4,20). Güncel randomize kanıtlar, stabil ve ateşsiz hastalarda ampirik tedavinin nötrofil toparlanması beklenmeden kesilebileceğini desteklemektedir (2,21). Önleme stratejileri içinde yüksek riskli rejimlerde granülosit koloni stimülan faktör profilaksisi ve derin, uzamış nötropeni beklenen hastalarda florokinolon profilaksisi öne çıkmaktadır (9,31).

## KAYNAKLAR

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl 5): v111–v118. doi:10.1093/annonc/mdw325
2. Sandherr M, Stemler J, Schalk E, et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2025;51: 101214. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101214
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(4): e56–e93. doi:10.1093/cid/cir073
4. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update summary. *Journal of Oncology Practice*. 2018;14(4): 250–255. doi:10.1200/JOP.18.00016
5. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10): 2258–2266. doi:10.1002/cncr.21847
6. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21(1): 75–86. doi:10.1007/s12094-018-1983-4
7. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile

neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2011;47(1): 8–32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013

8. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12): 1826–1835. doi:10.3324/haematol.2013.091025
9. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(28): 3199–3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488
10. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(16): 3038–3051. doi:10.1200/JCO.2000.18.16.3038
11. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(5): 465–471. doi:10.1200/JCO.2014.57.2347
12. Cooksley T, Font C, Thursky K, et al. Febrile neutropenia in patients treated with chemotherapy/immune checkpoint inhibition: a MASCC consensus statement. *Supportive Care in Cancer*. 2026;34(8): 813. doi:10.1007/s00520-026-11045-7
13. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(6): CD003038. doi:10.1002/14651858.CD003038.pub2
14. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;(6): CD003914. doi:10.1002/14651858.CD003914.pub4
15. Averbuch D, Vanbiervliet Y, Baccelli F, et al. Empirical and targeted antimicrobial therapy in patients with febrile neutropenia and haematological malignancy or after haematopoietic cell transplantation: recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *The Lancet Infectious Diseases*. 2026;26(6): e232–e247. doi:10.1016/S1473-3099(25)00619-X
16. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(5): e1029–e1044. doi:10.1093/cid/ciab549
17. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024; ciae403. doi:10.1093/cid/ciae403
18. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(5): 312–318. doi:10.1056/NEJM199907293410502
19. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(5): 305–311. doi:10.1056/NEJM199907293410501
20. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(10): CD003992. doi:10.1002/14651858.CD003992.pub3
21. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How

Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *The Lancet Haematology*. 2017;4(12): e573–e583. doi:10.1016/S2352-3026(17)30211-9

22. de Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *The Lancet Haematology*. 2022;9(8): e563–e572. doi:10.1016/S2352-3026(22)00145-4
23. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(8): 1042–1051. doi:10.1086/597395
24. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351(14): 1391–1402. doi:10.1056/NEJMoa040446
25. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(10): CD003039. doi:10.1002/14651858.CD003039.pub2
26. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(21): 3158–3167. doi:10.1200/JCO.2006.08.8823
27. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(6): 1178–1184. doi:10.1200/JCO.2005.09.102
28. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(1): CD004386. doi:10.1002/14651858.CD004386.pub3
29. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(10): 977–987. doi:10.1056/NEJMoa044097
30. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(10): 988–998. doi:10.1056/NEJMoa050078
31. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update summary. *Journal of Oncology Practice*. 2018;14(11): 692–695. doi:10.1200/JOP.18.00366
32. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(4): 348–359. doi:10.1056/NEJMoa061094

# Bölüm 21

# ONKOLOJİDE BÜYÜK DİL MODELLERİNİN KLİNİK KARAR DESTEĞİNDEKİ YERİ

**Emre UYSAL**[1]

## GİRİŞ

Onkolojide tedavi seçimi, farklı kaynaklardan gelen klinik bilgilerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir. Tanı ve evre, patolojik alt tip, moleküler bulgular, görüntüleme, eşlik eden hastalıklar, önceki tedaviler ve hastanın tercihleri birlikte değerlendirilir. Aynı hastada cerrahi, sistemik tedavi, radyoterapi, girişimsel işlemler ve destek tedavisi arasındaki sıralama da önem taşır. Kılavuzlar çoğu kez birden fazla kabul edilebilir yol sunar. Klinik araştırmaya katılım ve yerel tedavi olanakları da seçimi etkiler. Multidisipliner toplantılarda ilgili uzmanlar görüntüleme ve patoloji bulgularını birlikte gözden geçirir. Tedavi seçenekleri, uygulanabilirlikleri ve sıralamaları hastanın durumu dikkate alınarak tartışılır.

Büyük dil modelleri (BDM), büyük miktarda metinden öğrendikleri ilişkileri kullanarak sorulara yanıt üretir. Onkoloji alanındaki çalışmalarda BDM'lerden kılavuz önerilerini özetlemeleri, hasta dosyasındaki bilgileri düzenlemeleri veya tedavi önerisi oluşturmaları istenir. Bu görevler farklı düzeylerde klinik yorum gerektirir. Bir rapordan evre veya tedavi geçmişini çıkarmak için bilginin doğru aktarılması gerekir. Tedavi seçeneklerini değerlendirmek için ayrıca kanıtın gücü, eksik veriler, hastaya özgü riskler ve hastanın tercihleri hesaba katılmalıdır. Modelin açık ve ikna edici bir yanıt vermesi, bu değerlendirmeleri doğru yaptığı anlamına gelmez.

İlk onkoloji değerlendirmeleri bu ayrımı somutlaştırdı. Chen ve arkadaşları meme, akciğer ve prostat kanserine ilişkin 104 farklı sorguyu GPT-3.5'e yöneltti. Tedavi önerisi içeren 102 yanıtın tamamında en az bir kılavuzla uyumlu seçenek vardı. Ancak 35 yanıt (%34,3) kılavuzla uyumsuz başka bir seçenek de içeriyordu. Toplam 104 yanıtın 13'ünde (%12,5) kılavuzda yer almayan tedaviler önerildi (1).

[1] Uzm. Dr., Medical Park Pendik Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, dremreuysal@yahoo.com. ORCID iD: 0000-0002-4737-4304

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21530

## SONUÇ

BDM'ler, onkolojide kılavuz bilgilerinin belirlenmesi, dosyaların özetlenmesi ve olası tedavi seçeneklerinin sunulması gibi görevlerde umut verici sonuçlar göstermiştir. Ancak uzmanlarla ve multidisipliner konseylerle yapılan karşılaştırmalarda başarı, incelenen hasta grubuna ve değerlendirme yöntemine göre değişmektedir. Doğru seçeneklerin yanında yanlış önerilerin sunulması, kanıt düzeylerinin yeterince ayırt edilememesi ve önemli klinik ayrıntıların gözden kaçırılması, klinik güvenilirliği sınırlayan sorunlardır. Bu nedenle belirli bir görevde yüksek doğruluk elde edilmesi, modelin hastanın tüm tedavi sürecini güvenle yönlendirebileceği şeklinde yorumlanmamalıdır.

Mevcut kanıtlar, BDM'lerin bağımsız klinik karar verici olarak kullanılmasını desteklemek için yeterli değildir. Hekim veya multidisipliner konsey değerlendirmesinin yerini almaları, bugünkü verilerle desteklenmemektedir. Hekim denetimindeki kullanımlarında ise yalnızca modelin yanıt kalitesi değil, hekimin kararına sağladığı ek katkı ve ortaya çıkabilecek hatalar birlikte değerlendirilmelidir. Bundan sonraki çalışmalarda bu katkının gerçek klinik koşullarda gösterilmesi, hasta güvenliği ve bakım sonuçları üzerindeki etkilerinin ölçülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Chen S, Kann BH, Foote MB, et al. Use of Artificial Intelligence Chatbots for Cancer Treatment Information. *JAMA Oncology* 2023;9(10):1459–1462. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2954
2. Wong EYT, Verlingue L, Aldea M, et al. ESMO guidance on the use of Large Language Models in Clinical Practice (ELCAP). *Annals of Oncology* 2025;36(12):1447–1457. doi:10.1016/j.annonc.2025.09.001
3. Rydzewski NR, Dinakaran D, Zhao SG, et al. Comparative Evaluation of LLMs in Clinical Oncology. *NEJM AI* 2024;1(5):AIoa2300151. doi:10.1056/AIoa2300151
4. Hager P, Jungmann F, Holland R, et al. Evaluation and mitigation of the limitations of large language models in clinical decision-making. *Nature Medicine* 2024;30:2613–2622. doi:10.1038/s41591-024-03097-1
5. Carl N, Schramm F, Haggenmüller S, et al. Large language model use in clinical oncology. *npj Precision Oncology* 2024;8:240. doi:10.1038/s41698-024-00733-4
6. Akkus Yildirim B, Tutun B, Durak G, et al. Large language models standardize the interpretation of complex oncology guidelines for brain metastases. *Communications Medicine* 2026;6:56. doi:10.1038/s43856-025-01315-6
7. Kaiser KN, Hughes AJ, Yang AD, et al. Use of large language models as clinical decision support tools for management pancreatic adenocarcinoma using National Comprehensive Cancer Network guidelines. *Surgery* 2025;182:109267. doi:10.1016/j.surg.2025.109267
8. Griewing S, Knitza J, Boekhoff J, et al. Evolution of publicly available large language models for complex decision-making in breast cancer care. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2024;310:537–550. doi:10.1007/s00404-024-07565-4

9. Ah-Thiane L, Heudel PE, Campone M, et al. Large Language Models as Decision-Making Tools in Oncology: Comparing Artificial Intelligence Suggestions and Expert Recommendations. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2025;9:e2400230. doi:10.1200/CCI-24-00230
10. Goh SSN, Mariappan R, Tan GSW, et al. Augmenting Large Language Models With National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Improved and Standardized Adjuvant Therapy Recommendations in Postoperative Breast Cancer Cases. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2025;9:e2400243. doi:10.1200/CCI-24-00243
11. Schmutz M, Sommer S, Sander J, et al. Large language model processing capabilities of ChatGPT 4.0 to generate molecular tumor board recommendations—a critical evaluation on real world data. *The Oncologist* 2025;30(10):oyaf293. doi:10.1093/oncolo/oyaf293
12. Benary M, Wang XD, Schmidt M, et al. Leveraging large language models for decision support in personalized oncology. *JAMA Network Open* 2023;6(11):e2343689. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43689
13. Bertolo R, De Bon L, Caudana F, et al. Role of large language models in the multidisciplinary decision-making process for patients with renal cell carcinoma: a pilot experience. *npj Precision Oncology* 2025;9:257. doi:10.1038/s41698-025-01014-4
14. Rinderknecht E, Haas M, Schnabel MJ, et al. Benchmarking Large Language Models Against Multidisciplinary Tumor Boards in Urological Oncology: Results from the Blinded, Prospective CONCORDIA Study. *European Urology Oncology* 2026;9(3):589–597. doi:10.1016/j.euo.2025.11.016
15. Adaş M, Çörekci AM, Demirkale İ, et al. High Overall Performance but Limited Multidisciplinary Depth: A Cross-Sectional Evaluation of ChatGPT in Pathological Fractures of Plasma Cell Tumors. Research Square. 2026 Jul 14. Preprint (Version 1). doi:10.21203/rs.3.rs-9628103/v1
16. Ferber D, El Nahhas OSM, Wölflein G, et al. Development and validation of an autonomous artificial intelligence agent for clinical decision-making in oncology. *Nature Cancer* 2025;6:1337–1349. doi:10.1038/s43018-025-00991-6
17. Lajmi N, Patel M, Obery G, et al. Simulation-Based Evaluation of a Large Language Model-Enabled Clinical Decision Support Platform in Oncology. *JCO Clinical Cancer Informatics* 2026;10:e2500244. doi:10.1200/CCI-25-00244
18. Hao Y, Qiu Z, Holmes J, et al. Large language model integrations in cancer decision-making: a systematic review and meta-analysis. *npj Digital Medicine* 2025;8:450. doi:10.1038/s41746-025-01824-7
19. Kişisel Verileri Koruma Kurumu. Özel Nitelikli Kişisel Veriler. (01/10/2026 tarihinde https://www.kvkk.gov.tr/Icerik/2051/Ozel-Nitelikli-Kisisel-Veriler adresinden ulaşılmıştır).
20. Kişisel Verileri Koruma Kurumu. Yurt Dışına Aktarım. (01/10/2026 tarihinde https://www.kvkk.gov.tr/Icerik/2053/Yurtdisina-Aktarim adresinden ulaşılmıştır).
21. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation). (01/10/2026 tarihinde https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32016R0679 adresinden ulaşılmıştır).
22. Kişisel Verileri Koruma Kurumu. Üretken Yapay Zekâ ve Kişisel Verilerin Korunması Rehberi (15 Soruda). (01/10/2026 tarihinde https://www.kvkk.gov.tr/Icerik/8547/uretken-yapay-zeka-ve-kisisel-verilerin-korunmasi-rehberi-15-soruda adresinden ulaşılmıştır).
23. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. (01/10/2026 tarihinde https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/eng adresinden ulaşılmıştır).

# Bölüm 22

# GASTROİNTESTİNAL STROMAL TÜMÖRLERDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

**İsmet ÇULCUOĞLU[1]**

## GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), gastrointestinal sistemin en sık mezenkimal tümörleridir. Klinik seyir, uzun süre sessiz kalabilen milimetrik lezyonlardan erken metastatik yayılım gösteren yüksek riskli hastalığa kadar geniş bir spektrumda değişkenlik gösterir. GIST tedavisindeki temel değişim, bu tümörlerin klasik sitotoksik kemoterapiye sınırlı duyarlılık gösterdiğinin anlaşılmasıyla başlamıştır. GIST'lerin çoğunda KIT veya PDGFRA yolaklarının aktive olduğunun gösterilmesi, hedefe yönelik tedavi geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (1-3).

Sistemik tedavi planlanacak hastalarda moleküler profil artık tedavi seçiminin parçasıdır. KIT ekzon 9 ve 11 mutasyonları, PDGFRA D842V ve diğer ekzon 18 değişiklikleri, SDH kaybı, NF1 ilişkili tümörler, BRAF V600E mutasyonu ve NTRK füzyonları tedaviye duyarlılık açısından birbirinden farklı özellikler göstermektedir (1-4).

Son yıllarda adjuvan imatinib tedavisinin süresi yeniden tartışılmaya başlanmış, ctDNA temelli direnç analizi ve bezuclastinib–sunitinib kombinasyonu ise ileri evre hastalıkta araştırılan yeni yaklaşımlar arasında yer almıştır (5-7).

## GIST'TE MOLEKÜLER ALT GRUPLAR VE TEDAVİ SEÇİMİNE ETKİLERİ

GIST'lerin büyük çoğunluğunda KIT veya PDGFRA genlerinde aktive edici mutasyonlar bulunmaktadır. KIT ekzon 11 mutasyonu en sık görülen alt tiptir.

1 Uzm. Dr. Kütahya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ismetculcuoglu@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0333-5191

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21531

2026'da bildirilen PEAK faz III çalışmasında bezuclastinib+sunitinib kombinasyonu, sunitinib monoterapisine kıyasla progresyonsuz sağkalımı uzatmış ve objektif yanıt oranını artırmıştır. Kombinasyon henüz standart ikinci basamak tedavi değildir ancak PEAK verileri, kombinasyonun ikinci basamak tedavide değerlendirilebilecek yeni bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Klinik yarar devam ettiği sürece etkili TKİ tedavisi sürdürülmeli, progresyon geliştiğinde lokal ve sistemik tedavi seçenekleri multidisipliner olarak yeniden değerlendirilmelidir. ctDNA ile sekonder direnç mutasyonlarının saptanması seçilmiş hastalarda sonraki tedavi kararına ek bilgi sağlayabilir.

## KAYNAKLAR


1. Judson I, Jones RL, Wong NACS, et al. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines. Br J Cancer. 2025;132:1-10. doi:10.1038/s41416-024-02672-0.
2. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33:20-33. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.005.
3. Serrano C, García-Del-Muro X, Valverde C, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231192388. doi:10.1177/17588359231192388.
4. Hirano H, Naito Y, Takahashi T, et al. Updated Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor (2025). Gastric Cancer. 2026;29:887-903. doi:10.1007/s10120-026-01773-4.
5. Blay JY, Schiffler C, Chabaud S, et al. A randomized study of 6 versus 3 years of adjuvant imatinib in patients with localized GIST at high risk of relapse. Ann Oncol. 2024;35:1157-1168. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2343.
6. Heinrich MC, Jones RL, George S, et al. Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA biomarker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial. Nat Med. 2024;30:498-506. doi:10.1038/s41591-023-02734-5.
7. Wagner AJ, Trent JC, Tap WD, et al. Primary results of the phase 3 PEAK study of bezuclastinib + sunitinib vs sunitinib monotherapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Clin Oncol. 2026;44(suppl 16):11500. doi:10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.11500.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol. 2010;28:1247-1253. doi:10.1200/JCO.2009.24.2099.
9. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2020;21:935-946. doi:10.1016/S1470-2045(20)30269-2.
10. George S, Heinrich MC, Jones RL, et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: long-term efficacy and safety data from NAVIGATOR. Eur J Cancer. 2021;145:132-142. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.008.
11. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373:1097-1104. doi:10.1016/S0140-6736(09)60500-6.
12. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: 10-year follow-up. JAMA Oncol. 2020;6:1241-1246. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2091.

13. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: PERSIST-5. JAMA Oncol. 2018;4:e184060. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4060.
14. Scheuble AM, Lordick F, Maki RG. Adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST)-state of the art, controversies, and future directions. ESMO Gastrointest Oncol. 2026;13(Pt B):100397. doi:10.1016/j.esmogo.2026.100397.
15. Shah A, John G, Mehta A, et al. Adjuvant therapy for resectable gastrointestinal stromal tumors: evidence, controversies, and practical guidance. Expert Rev Anticancer Ther. Published online September 17, 2026. doi:10.1080/14737140.2026.2733840.
16. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1329-1338. doi:10.1016/S0140-6736(06)69446-4.
17. Bauer S, Jones RL, Blay JY, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial. J Clin Oncol. 2022;40:3918-3928. doi:10.1200/JCO.22.00294.
18. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381:295-302. doi:10.1016/S0140-6736(12)61857-1.
19. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21:923-934. doi:10.1016/S1470-2045(20)30168-6.
20. Zalcberg JR, Heinrich MC, George S, et al. Clinical benefit of ripretinib dose escalation after disease progression in advanced gastrointestinal stromal tumor: an analysis of the INVICTUS study. Oncologist. 2021;26(11):e2053-e2060. doi:10.1002/onco.13917.
21. Ooki A, Osumi H, Shimozaki K, Udagawa S, Yamaguchi K. Precision therapeutic strategies for advanced gastrointestinal stromal tumors. Cancer Metastasis Rev. Published online September 19, 2026. doi:10.1007/s10555-026-10381-8.

# Bölüm 23

# HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF/HER2 NEGATİF METASTATİK MEME KANSERİNDE MOLEKÜLER MEKANİZMA VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

**ONUR ALKAN**[1]

## GİRİŞ

Meme kanserlerinin yaklaşık %70'i hormon reseptörü (HR) pozitif özellik taşır. Bu tümörlerde östrojen reseptörü (ER) sinyali, hücresel çoğalmanın başlıca düzenleyicilerinden biridir. HR-pozitif hastalığın doğal seyri, erken nükslerle sınırlı olmayan ve uzun yıllara yayılan bir risk örüntüsü gösterir. Nükslerin önemli bir bölümü ilk beş yıldan sonra ortaya çıkabilir; risk yirminci yıla kadar devam eder. Erken ve geç nükslerin dağılımı, başlangıçtaki tümör yükü ve uygulanan tedavilere göre değişir. Beş yıllık endokrin tedaviyi tamamlamış ve bu süre boyunca hastalıksız kalmış ER-pozitif hastaları inceleyen büyük bir meta-analizde, 5–20. yıllar arasındaki uzak nüks riski tümör boyutu ve lenf nodu tutulumuna göre %13 ile %41 arasında değişmiştir (1,2).

HR-pozitif meme kanserinde kemik metastazları sık görülür ve bazı hastalarda uzun süre baskın yayılım biçimini oluşturur. Bununla birlikte bu biyolojik özellik, hastalığın yalnızca kemiğe sınırlı kalacağı anlamına gelmez. Visseral tutulum, özellikle yüksek tümör yükü ve organ işlev bozukluğuyla birlikte olduğunda, daha olumsuz klinik seyirle ilişkilidir. Kemikle sınırlı hastalık ile hızla ilerleyen karaciğer veya akciğer metastazları aynı tedavi aciliyetini taşımaz. Ayrıca visseral metastaz ile visseral kriz birbirinden ayrılmalıdır: visseral kriz, metastazın anatomik yerinden çok, hastalığın yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğuna yol açmasıyla tanımlanır (3,4).

Metastatik HR-pozitif hastalıkta endokrin tedavi, uygun hastada sistemik tedavinin temelidir. Günümüzde bu temel, hücre siklusunu veya büyüme sinyal yolaklarını hedefleyen ilaçlarla güçlendirilmektedir. Tedavinin amacı sağkalımı

[1] Uzm. Dr., Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, dronuralkan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8558-1654

**DOI:** 10.37609/akya.4440.c21532

Sonuçların yorumunda PFS ile OS ayrımı korunmalıdır. PFS kazanımı hastalığın ilerlemesini geciktirir; ancak tek başına yaşam süresinin uzadığını kanıtlamaz. Benzer biçimde bir alt gruptaki belirgin yarar, biyobelirteç negatif hastalara otomatik olarak genellenemez. Yeni tedavilerin klinik değeri, yararın büyüklüğü kadar yaşam kalitesi, toksisite, uygulama yükü ve sonraki tedavi seçenekleri üzerindeki etkileriyle de ölçülmelidir.

## GELECEK TEDAVİLER VE SONUÇ

Metastatik HR-pozitif meme kanserinde gelişimin yönü, reseptörün daha etkin baskılanması ile tümörün zaman içindeki değişiminin daha iyi izlenmesinde birleşmektedir. Oral SERD'ler ve hedefli protein yıkıcıları ER eksenindeki seçenekleri genişletirken, PI3K–AKT–mTOR kombinasyonları alternatif sağkalım sinyallerini hedeflemektedir. CDK4/6 direncinde rol oynayabilen siklin E–CDK2 eksenine yönelik seçici inhibitörler de erken faz çalışmalarda araştırılmaktadır. Bu ajanların umut verici biyolojik gerekçeleri, rutin kullanıma geçmek için gereken karşılaştırmalı klinik kanıtın yerine geçmez (50).

SERENA-6'nın gösterdiği yönelim, tedavi kararının yalnızca görüntülemede büyüme ortaya çıktıktan sonra verilmesi anlayışını değiştirmektedir. Belirli bir direnç klonunun saptanması, uygun ilaç ve hasta grubunda daha erken müdahale fırsatı yaratabilir. Buna karşılık her moleküler değişikliğin müdahale gerektirip gerektirmediği, izlem aralığının nasıl seçileceği ve ardışık tedavilerin toplam yararının nasıl artırılacağı halen araştırılmalıdır (42).

Gelecekte başarı, yalnızca daha fazla ilacın geliştirilmesine değil, doğru hedefin doğru zamanda seçilmesine bağlı olacaktır. Endokrin duyarlılığı mümkün olduğunca koruyan, gelişen direnci biyolojik olarak açıklayan ve tedavi yükünü hastanın yaşamıyla birlikte değerlendiren yaklaşım, uzun süreli hastalık kontrolünün temelini oluşturur. Moleküler mekanizmaların klinik kararlara çevrilmesi, metastatik HR-pozitif meme kanserinde tedaviyi sabit bir ilaç sırasından, hastalığın değişen özelliklerine uyarlanan bir sürece dönüştürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ben-Ari E. National Cancer Institute. *Imaging Test Could Help Guide Breast Cancer Treatment Decisions*. 2021. (25/09/2026 tarihinde https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2021/breast-cancer-imaging-test-ffnp-hormone-therapy-response adresinden ulaşılmıştır).
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1836–1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830

3. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271–3277. doi:10.1200/JCO.2009.25.9820
4. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*. 2024;76:103756. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
5. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(35):3959–3977. doi:10.1200/JCO.21.01392
6. National Cancer Institute. *Hormone Therapy for Breast Cancer*. (25/09/2026 tarihinde https://www.cancer.gov/types/breast/treatment/hormone-therapy adresinden ulaşılmıştır).
7. Green S, Walter P, Kumar V, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature*. 1986;320(6058):134–139. doi:10.1038/320134a0
8. Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature*. 1997;389(6652):753–758. doi:10.1038/39645
9. National Library of Medicine. DailyMed. *VEPPANU—vepdegestrant tablet: prescribing information*. 2026. (30/09/2026 tarihinde https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=751e18d5-1d41-4b67-b1f3-10272ca5312d adresinden ulaşılmıştır).
10. Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nature Genetics*. 2013;45(12):1439–1445. doi:10.1038/ng.2822
11. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(28):3246–3256. doi:10.1200/JCO.22.00338
12. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. doi:10.1038/nature11412
13. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(20):1929–1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
14. Turner NC, Im SA, Saura C, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(17):1584–1596. doi:10.1056/NEJMoa2404625
15. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(22):13375–13378. doi:10.1074/jbc.273.22.13375
16. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(22):2058–2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131
17. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer*. 2023. (25/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer adresinden ulaşılmıştır).
18. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):520–529. doi:10.1056/NEJMoa1109653
19. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advances in Therapy*. 2013;30(10):870–884. doi:10.1007/s12325-013-0060-1
20. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Research*. 2009;11(5):R77. doi:10.1186/bcr2419

21. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3
22. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(10):942–950. doi:10.1056/NEJMoa2114663
23. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, et al. Overall Survival With Palbociclib Plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(9):994–1000. doi:10.1200/JCO.23.00137
24. Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Annals of Oncology*. 2024;35(8):718–727. doi:10.1016/j.annonc.2024.04.013
25. National Library of Medicine. DailyMed. *VERZENIO—abemaciclib tablet: prescribing information*. 2026. (25/09/2026 tarihinde https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=be4bc0de-0fdc-4d46-8d25-be43c79e6a06 adresinden ulaşılmıştır).
26. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer After Progression on CDK4/6 Inhibition: Results From the Phase III postMONARCH Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(9):1101–1112. doi:10.1200/JCO-24-02086
27. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves elacestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer*. 2023. (25/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer adresinden ulaşılmıştır).
28. U.S. Food and Drug Administration. *ORSERDU (elacestrant): prescribing information*. 2023. (25/09/2026 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217639s000lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır).
29. Campone M, De Laurentiis M, Jhaveri K, et al. Vepdegestrant, a PROTAC Estrogen Receptor Degrader, in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(6):556–568. doi:10.1056/NEJMoa2505725
30. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves vepdegestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer*. 2026. (25/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-vepdegestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast adresinden ulaşılmıştır).
31. Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, et al. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(12):1189–1202. doi:10.1056/NEJMoa2410858
32. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves imlunestrant for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer*. 2025. (25/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-imlunestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast adresinden ulaşılmıştır).
33. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves imlunestrant in combination with abemaciclib for ER-positive, HER2-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer*. 2026. (25/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-imlunestrant-combination-abemaciclib-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or adresinden ulaşılmıştır).
34. Martín M, Lim E, Chavez-MacGregor M, et al. Giredestrant for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Previously Treated Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized, Phase II acelERA Breast Cancer Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(18):2149–2160. doi:10.1200/JCO.23.01500

35. Roche. *FDA accepts New Drug Application for Roche's giredestrant in ESR1-mutated, ER-positive advanced breast cancer*. 2026. (25/09/2026 tarihinde https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2026-02-20 adresinden ulaşılmıştır).
36. Roche. *Roche provides update on phase III persevERA study in ER-positive advanced breast cancer*. 2026. (25/09/2026 tarihinde https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2026-03-09 adresinden ulaşılmıştır).
37. Bidard FC, Mayer EL, Park YH, et al. First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(6):569–580. doi:10.1056/NEJMoa2502929
38. U.S. Food and Drug Administration. *FDA grants accelerated approval to camizestrant with a CDK4/6 inhibitor for ESR1-mutated, HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer*. 2026. (25/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-camizestrant-cdk46-inhibitor-esr1-mutated-hr-positive-her2-negative adresinden ulaşılmıştır).
39. Jhaveri KL, Im SA, Saura C, et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2025;393(2):151–161. doi:10.1056/NEJMoa2501796
40. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):654–662. doi:10.1016/S1470-2045(17)30109-2
41. Pascual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology*. 2022;33(8):750–768. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.520
42. Turner NC, Mayer EL, Park YH, et al. Switching to camizestrant at ESR1 mutation emergence before disease progression during first-line treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer (SERENA-6): extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2026;27(8):941–958. doi:10.1016/S1470-2045(26)00287-1
43. Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(6):587–592. doi:10.1200/JCO.2010.33.5232
44. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(22):3867–3872. doi:10.1200/JCO.22.02864
45. U.S. Food and Drug Administration. *FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for unresectable or metastatic HR-positive, HER2-low or HER2-ultralow breast cancer*. 2025. (30/09/2026 tarihinde https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-unresectable-or-metastatic-hr-positive-her2-low-or-her2 adresinden ulaşılmıştır).
46. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(6):523–533. doi:10.1056/NEJMoa1706450
47. Bardia A, Hu X, Dent R, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(22):2110–2122. doi:10.1056/NEJMoa2407086
48. National Library of Medicine. DailyMed. *ENHERTU—fam-trastuzumab deruxtecan-nxki: prescribing information*. 2026. (30/09/2026 tarihinde https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7e67e73e-ddf4-4e4d-8b50-09d7514910b6 adresinden ulaşılmıştır).

49. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402:1423–1433. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X
50. National Cancer Institute. *A Study to Examine the Safety of Different Doses of BG-68501 Given to Participants With Advanced-Stage Tumors (NCT06257264)*. (25/09/2026 tarihinde https://www.cancer.gov/research/participate/clinical-trials-search/v?id=NCI-2024-03104 adresinden ulaşılmıştır).