

# KANSER TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

## CURRENT MODALITIES IN TREATMENT OF CANCER

Onur Baykara

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD

### Yazışma Adresi:

Onur Baykara  
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi Temel Bilimler Binası Tıbbi Biyoloji  
Abd Kat: 6 Kocamustafapaşa 34098  
Istanbul – Türkiye

E posta: obaykara@istanbul.edu.tr

Kabul Tarihi: 14 Temmuz 2016

doi: [10.5505/bsbd.2016.93823](https://doi.org/10.5505/bsbd.2016.93823)

Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi  
ISSN: 2146-9601  
e-ISSN: 2147-2238

[bsbd@balikesir.edu.tr](mailto:bsbd@balikesir.edu.tr)  
[www.bau-sbdergisi.com](http://www.bau-sbdergisi.com)

### ÖZET

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan ve genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Bilinen 100'den fazla kanser türü olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen kanser aynı zamanda kişisel bir hastalıktır. Dünya üzerindeki hiçbir insanın DNA'sı birbirine benzemediği için kişilerin benzer tedavilere farklı cevaplar vermesi şaşırtıcı olmayan bir gerçektir. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte günümüzde var olan tedavilere ek olarak yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Standart olarak kabul edilen kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlere ek olarak aşilar, biyolojik, hormonal, hedeflenmiş ve gen terapiler giderek artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır. Kanser ve tedavisi hakkında bilgi edinmek isteyen bir kişinin karşısına farklı tedaviler, yaklaşımlar, bilimsel makaleler ve hurafelerden oluşan sonsuz bir kaynak denizi ortaya çıkmaktadır. Gerekli bilgiye ulaşmak için uzun ve detaylı araştırmalar yapmak gerekebilir. Bu derlemenin amacı çok basit veya çok karmaşık bilgiler arasında bir köprü oluşturmak, başarı ile uygulanan yöntemleri karşılaştırmak, günümüzde kullanılan tüm metodlar hakkında okuyucuya bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser tedavisi, gen terapi, radyoterapi, kemoterapi

### SUMMARY

Cancer is a complex disease emerging from uncontrolled cell proliferation and division due to various genetic and environmental factors. Even though standard procedures are applied to specific types of cancers, it is also a personal disease with more than 100 types. It is not surprising why every human being responses same to treatments as human DNA is unique. As technology progresses, new therapies including but not limited to biological, hormonal, targeted and gene therapies are developed besides current approaches such as chemotherapy, radiotherapy and surgery. One can easily get lost in a huge ocean of knowledge when he wants to learn about cancer as different types of treatments, approaches, scientific papers and superstitions are widely accesible through internet and it may take a while for the average person to reach the desired information. The aim of this review is to bridge over very simple or very complex information, compare the methods and inform the reader about modalities in cancer.

**Keywords:** Cancer treatment, gene therapy, radiotherapy, chemotherapy

### GİRİŞ

Bilinen tarih boyunca kanser insan ve hayvanlarda sık görülen bir problem olmuştur. Kanser hakkında bilinen en eski kayıtlar MÖ 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Kanser kelimesi Latince yengeç anlamına gelen "cancer" veya "carcinus" kelimelerinden türemiştir. Tümör terimi ilk defa ilk defa MÖ 3. yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzettiği için Hippokrat tarafından kullanılmış, Yunan doktor Galen ise şişme anlamına gelen "oncos" terimini kullanmıştır.

Peki, kanser nedir? Özetle kanser, bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve birikmesidir. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Her ne kadar

bazı standartlar belirlenmiş olsa da her kanser türüne özgü olarak farklı yaklaşımlar ve tedaviler uygulanmaktadır. Her insanın farklı bir DNA'ya sahip olması oyunun kuralını değiştiren en büyük etmenddir. Bu nedenle "onkolojik hastalıklar" terimini kullanmak daha uygun olabilir. Onkoloji kanserin tüm türlerini kapsamaktadır. Kanser tedavisinin yanısıra, kansere neden olan etmenlerin bulunması, kanserin oluşmadan engellenmesi, sosyal ve psikolojik destekler ile hastanın ve hasta yakınlarının rahatlatılması kanseri son derece karmaşık ve büyük bir problem haline getirmektedir. Tüm bu sorunları çözmek adına onkoloji tıbbın farklı dallarını birlikte kullanır. Kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi, cerrahi, immünoterapi, hormon terapisi,

hedeflenmiş terapiler ve gen terapi gibi biyolojik terapiler tek başına veya birlikte kullanılabilirler. İnsan vücudunu etkilediği bilinen 100'den fazla kanser türü bulunmaktadır<sup>1,2</sup>.

Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altında olduğundan kanser temel olarak genlerle ilişkili olan bir hastalıktır. Kromozomlar üzerinde bulunan genler sıkıca paketlenmiş durumda olupbu genlerin üzerindeki fiziksel veya kimyasal değişimler doğrudan hücrenin işlevini etkileyebilir. Her ne kadar gende meydana gelen bir hasara bağlı olarak DNA tamir sistemleri genin işlevini yeniden kazandırmaya çalışsa da her zaman başarı sağlanamaz. Bu durumda genlerin ürünü olan proteinlerin eksik veya hatalı üretilmesi hücre işlevlerinde bozulmaya yol açar.

Genin işlevini değiştiren bir başka etmen ise genin yapısını değiştirmeden işlevinin değişmesine neden olan metillenme, asetillenme, fosforillenme, ribozillenme gibi epigenetik modifikasyonlardır. Bu modifikasyonlar sadece özel bir bölge üzerinde etki gösterebileceği gibi kromozomların tamamını veya büyük bir bölümü etkileyen bölgesel delesyonlar, insersiyonlar veya inversiyonlar şeklinde de görülebilir.

Kanserin oluşumunda en büyük role sahip olan 3 gen grubu bulunmaktadır. Bunlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir. Hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan normal genler olan proto-onkogenler, mutasyonlar, artmış gen ifadesi, gen duplikasyonları ve/veya kromozal yeniden düzenlemeler nedeniyle etkin hale geçip onkogen haline dönüşebilirler. En bilinen onkogenlere örnek olarak RAS, Erk, MYC gibi genler gösterilebilir.

Hücrenin bölünmesini ve çoğalmasını kontrol eden, hasar durumunda DNA tamirini başlatan, tamir girişiminin başarısız olması durumunda apoptozu tetikleyen apoptozu tetikleyen gen gruplarına ise tümör baskılayıcı genler denir. Bunlardan en bilineni ve en çok çalışılanı TP53 genidir. Delesyonlar, nokta mutasyonları, epigenetik susturmalar, kromozomların düzgün ayrılamaması ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genin işlevinin kaybolmasına yol açarak hücre döngüsündeki kontrol kaybolmasına ve sonuçta da karsinogeneze neden olabilirler.

Bir diğer önemli gen grubu ise, hasarlı DNA'yı tamir etmek üzere gerekli proteinleri o bölgeye çeken ve böylece genin işlevinin yeniden kazanılmasını sağlayan DNA tamir genleridir. DNA tamir genlerinin bir diğer önemli işlevi ise tamirin başarısız olması durumunda hücrenin apoptotik veya nekrotik olarak yok edilmesini sağlamaktır. Ancak bu önemli gen grubundaki işlev kayıpları hücrenin kanserleşmesinde sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. En çok bilinen DNA tamir genlerinden bir

tanesi, işlevinin bozulması nedeniyle meme kanserinin oluşmasına yol açan BRCA (breast cancer) genidir.

Kanserin ortaya çıkmasında tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, alkol, kötü beslenme, obezite, virüsler, iyonizan ışınlar maruziyet, mesleki hastalıklar ve çevresel kirlenmeler sayılabilir. Hepatit B, Hepatit C ve HPV (Human Papilloma Virus) gibi virüsler karsinogeneze çok çalışılan virüslerdir<sup>3</sup>.

Hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık rastlanan ve ölüme neden olan kanser türü akciğer kanseridir. 2. sırada ise erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri gelmektedir<sup>4</sup>.

Modern tıbbın amacı kanseri oluştuktan ziyade tedavi etmektense henüz ortaya çıkmadan engellemektir. Bu nedenle koruyucu önlem olarak sigara başta olmak üzere tütün ürünlerinin kullanımının bırakılması, alkol tüketimini sınırlamak, fiziksel aktiviteyi arttırmak, taze sebze ve meyveler sayesinde vitamin ve mineral desteği, çok fazla kırmızı et ve fast food tüketmemek, stresi kontrol etmek ve uzun saatler boyunca güneş ışıklarına maruz kalmamak ve koruyucu önlemleri almak kanserin oluşmasını engellemek açısından önemlidir. Kanserin görülme sıklığı arttıkça, sosyal ve ekonomik yükü de artmaktadır. Buna bağlı olarak radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi yöntemler birlikte veya tek başına kullanılarak kanserin tedavisine çalışılmaktadır. Ancak altın standart olarak bilinen bu yöntemlerin avantajları olduğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle bu konvansiyonel yöntemlere ek olarak çeşitli immünolojik ve biyolojik tedavi yöntemleri geliştirilmektedir.

Bu tip tedavi yöntemlerine geçmeden önce kanserli hücrelerin metabolizması hakkında kısa bir bilgi vermek uygun olacaktır. Kanser hücreleri kendi metabolizmaları olan zeki hücrelerdir. Normal şartlar altında, hücreler dış membrandan sinyal aldıklarında büyür ve bölünerek çoğalırlar. Dışarıdan gelen sinyaller hücre içine girip nükleusa aktarılır ve süreç başlar. Hücre bölünmeden önce çevresini kontrol eder ve yeterli miktarda besin olup olmadığını, büyüyecek yer olup olmadığını kontrol eder ve şartlar uygunsa büyümeye başlar. Önceden belirlenmiş olan boy ve sayıya gelene kadar büyürler ve birbirlerine temas ettikleri anda büyümeyi durdururlar. Buna, kontak inhibisyon (temasa bağlı büyümenin durması) denir. DNA'nın veya hücrenin elemanlarından birinin hasarlı olması hücreler büyümeyi ve bölünmeyi durdurarak tamir edilmek üzere G0 fazı verilen evreye geçerler. Hücre burada gerekli düzenlemeler ile tamir edilirse tekrar dolaşıma girer ve yaşamına devam eder. Ancak tamir edilemeyecek kadar hasar almış olması durumunda, apoptoz adı verilen mekanizma ile programlı bir şekilde ölüme gönderilir veya immün sisteme ait hücreler hasarlı hücreyi yiyerek yok eder.

Böylece hasarlı DNA'nın sonraki nesillere aktarılması engellenmiş olur. Kanser hücreleri ise normal hücrelerin sahip olmadığı birçok özelliğe sahiptir.

- Hücre yüzeyindeki almaçlar (reseptörler) daha sık sinyal alır
- Kontrolsüz şekilde çoğalmayı sağlayan kendi sinyal sistemleri vardır
- Yandaki hücreye temas sonrası bölünmeyi durdurmaz ve büyümeye ve çoğalmaya devam eder
- Sağlıklı hücreler her tipteki besini kullanabilirken kanser hücreleri sadece glikolizden gelen glukozu kullanabilirler. Şekeri normal hücreler oranla yaklaşık 100 kat fazla olarak kandan alırlar ve laktat üreterek enerji sağlarlar (Warburg etkisi)
- Gerekli besin ve oksijeni almak üzere çevrelerindeki stromayı etkileyerek yeni damar sistemleri oluşturabilirler (neo-vaskülarizasyon)
- Telomerlerini sabitleyerek veya telomeraz aktivitesini koruyarak sonsuz şekilde replike olup çoğalabilirler
- Dolaşım sistemine girip uzaktaki bir yere hareket edebilir ve yeni bir yerleşerek kanserleşmeyi başlatabilirler (metastaz)
- Apoptozdan kaçabilirler
- Genetik ve epigenetik olarak stabil değildirler

Kanser hücreleri zeki hücrelerdir çünkü az oksijen, az yiyecek, zorlu koşullara karşı gösterdiği direnç ve zaman içerisinde bu koşulları kendi lehine çevirmesi ile yaşama tutunur. Kanser hücreleri zamanla transforme olabilir yani şekil değiştirebilir. Normal hücrelerin belli bir zemine tutunarak büyümesi ve yaşaması mümkünken, kanser hücreleri herhangi bir yere tutunmadan da yaşayabilir ve büyüyüp çoğalabilirler. Birçok kanser türü başlangıçta belirti vermez ve her kanser türünün aynı olmadığı unutulmamalıdır. Kanser tipine bağlı olarak görülen genel belirtiler değişiklik gösterebilir. Bu nedenle her kanser türüne yaklaşım farklı olmaktadır. Ancak unutulmaması gereken erken teşhisle birlikte iyi bakımın beklenen hayat süresini ve kalitesini arttırdığıdır. Bu nedenle yeni yöntemler denemektedir.

### Kanserin tanısı

Düzenli kontroller kanserin erken teşhisinde önemli olsa da birçok insan ciddi sağlık problemleri sonrasında kontrollerini yaptırmaktadır. Ailesinde kanser hikayesi olan kişilerin rutin kontroller konusunda daha hassas olması gerekir. Röntgen, kan testleri, bilgisayarlı tomografi taramaları, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), endoskopi ve genetik görüntüleme testleri kanserin erken teşhisinde kullanılacak araçlardır. Özellikle virüslerin neden olduğu bazı kanser türlerinin engellenebilmesi adına, çeşitli aşılar geliştirilmiştir. Örneğin rahim ağzı kanserine karşı koruyucu olduğu iddia

edilen HPV aşısının yapılmasını savunan çalışmalar olduğu gibi, zıt yönde görüşler de mevcuttur. Genelde sosyo-ekonomik durumu kötü olan ve yeterli bakımı görmeyen düşük gelirli ve düşük eğitilmiş kesimlerde yapılan araştırmalar aşının koruyuculuğunu ön plana çıkarırken, belli bir eğitim ve gelir seviyesinin üstündeki ülke ve bireylerde yapılan çalışmalar bu tip aşının belirtildiği kadar etkin olmadığını göstermektedir<sup>5, 6</sup>. Özellikle ailesinde kanser hikayesi olan bireylerde kansere yatkınlığın belirlenmesi amacı ile yapılan genetik testler ile erken teşhis yapılması mümkündür. Ayrıca bu testler ile hastalığın arkasındaki sebepler de daha kesin şekilde belirlenebilmektedir. Ancak bu testler sayesinde faydalı bilgiler elde edilebilse de kişinin hastalığa yol açan geni bünyesinde taşımaya rağmen o hastalığa hiç yakalanmayacağı olasılığı da akılda tutulmalıdır. Kanser tiplerine bağlı olarak sıklıkla uygulanan testlere örnek olarak meme ve over kanseri için BRCA1 ve BRCA2; meme, sarkom, lösemive birçok başka tip için TP53; over, kolorektal, endometriyal, beyin kanserleri için MSH2, MLH1, MSH6; kolon ve rektum, ince bağırsak, mide, cilt kanserleri için APC; göz, kemik, cilt için RB1 genlerindeki değişimler genetik testler için saptanabilir.

### Kanserin tedavisi

Kanserin tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemleri en sık başvurulan yöntemler olmakla birlikte, hormon terapisi ve biyolojik yöntemlerin kullanılması gibi farklı yaklaşımlar dahi diğer yöntemlere destek olacak şekilde birlikte veya tek başına kullanılabilir. Her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının bulunması, kanserin kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi nedeniyle tek bir kesin tedavi yönteminin varlığından bahsetmek imkansızdır.

### Radyoterapi

Radyoterapi, kanserli hücreleri iyonizan ışınlar kullanarak öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemidir. Vücudun sadece belli bir bölgesini hedef alarak yapılabildiği gibi, tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır. Hastalığın ve hastanın özelliklerine bağlı olarak 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (Three Dimensional Conformal Radiotherapy-3D-CRT), Konformal Proton Işın Radyasyon Terapi (Conformal Proton Beam Radiation Therapy), Yoğunluk Aracılı Radyoterapi (Intensity Modulated Radiotherapy-IMRT), Görüntü Rehberliğinde Radyoterapi (Image Guided Radiotherapy-IGRT) gibi çeşitleri uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin geliştirilmesindeki temel hedef, öldürülmek istenen kanser hücreleri üzerine maksimum etki gösterecek ancak sağlıklı hücrelere de minimum hasarı verecek olan sistemlerin geliştirilmesidir. IMRT sistemleri genelde baş boyun, beyin, prostat ve

meme kanserlerinde kullanılmakta olup tedavi edilecek bölgeye farklı kuvvette ışın verilmesini ve böylece sağlıklı bölgenin korunmasını sağlayan bir yöntemdir. Rapid Arc gibi yeni geliştirilen sistemler sayesinde akciğer kanserli bir hasta nefes alıp verirken bile tümörün yerleşimi rahatlıkla tespit edilebilmektedir. Prostat kanserli hastalarda Rapid Arc ile yapılan tedavilerin konvansiyonel IMRT sistemlerine göre daha az toksik oldukları gösterilmiştir<sup>7</sup>. Konformal proton radyoterapi ile proton ışınları kullanılmakta vesağlıklı dokulara X-ışınlarına oranla daha az zarar verilerek tedavi sağlanmaktadır. IGRT sistemleri ise büyük bir kesinlikle kanserli bölgenin yerini tespit etmekte ve çevre dokulara olabildiğince az hasar vererek tedavinin etkinliğini arttırmaktadır. Stereotaktik Radyoterapi (Stereotaktik Ablatif Radyoterapi-SABR) sisteminde çok yüksek dozlardaki radyasyon çok ufak bölgelere dahi büyük bir hassasiyetle verilebilmekte ve tedavinin başarı oranını arttırmaktadır. Gamma Knife™ veya CyberKnife™ olarak da bilinen bu teknolojinin en büyük dezavantajı sadece büyük merkezlerde bulunması ve özel eğitilmiş personele ihtiyaç duymasındır. SABR teknolojisinin küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda altın standart olarak kabul edilen cerrahi girişime alternatif olarak kullanılabilirliği başarılı bir yöntem olduğu belirlenmiştir<sup>8,9</sup>.

Profilaktik Kranial Radyoterapi/Işınlama (PCR/PCI) yöntemi özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olan kişilerin tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır. Kanda dolaşan kanser hücreleri kan-beyin bariyerini geçerek beyinde metastaza yol açabilir. Bu kullanılan teknik sayesinde henüz gerçekleşmeden bile bu olayı engellemek mümkündür. Tedavi esnasında saç kaybı, halsizlik ve deri reaksiyonları görülebilse de tüm bunlar geçicidir ve tedavi bittiğine ortadan kalkar<sup>10</sup>.

Aplikatör adı verilen cihazlar kullanılan ve hastanın içine girip tümörlü bölgeyi izole ederek yapılan bir diğer tekniğin adı brakiterapidir. Rahim, prostat ve serviks kanserlerinin tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadır<sup>11, 12</sup>. Radyum-223, Stronsiyum-89, Samaryum-153 gibi radyoaktif maddelerin vücuda verilerek sekonder kemik kanseri, tiroid kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan radyoizotop uygulamaları sayesinde kanserin tedavi edilmesi mümkündür. Diğer kemoterapötik ajanların kullanılması ile birlikte bu yöntemin daha etkin olduğu kanıtlanmıştır<sup>13</sup>.

Radyasyon terapisinde genelde cerrahi işlem öncesi uygulanarak tümörün küçülmesi hedeflenir. Radyasyon onkoloğunun yapacağı dozaj hesaplamaları sonrasında doku veya organa verilen radyasyon sonrasında tümörlü bölgenin küçülmesi ve kanserli hücrelerin öldürülmesi hedeflenir. Ancak RT'nin en büyük dezavantajlarından birisi zararlı hücreleri öldürürken sağlıklı olanları da

öldürmesidir. Ayrıca kusma, saç kaybı, halsizlik, iştah kaybı gibi sık görülen yan etkiler de hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle başka tedavi yöntemleri göz önünde bulundurulabilir.

### Kemoterapi

Kemoterapinin (KT) asıl amacı kanser hücrelerini kemoterapötik ajanlar kullanarak öldürmek olup, sitotoksik anti-neoplastik ajanlar bu tip tedavide başrodedir. Kemoterapi, radyoterapide de olduğu gibi cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvan tedavi şeklinde veya tek başına uygulanabilir. Lösemi ve lenfoma gibi kanser türlerinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır<sup>14</sup>. KT uygulamaları esnasında verilen ilaçlar alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, anti metabolitler, anti tümör antibiyotikler, mitotik inhibitörler ve topoizomeraz inhibitörlerdir.

Alkilleyici ajanlar, DNA'nın transkripsiyonunu engelleyerek protein üretimini baskılayan ajanlardır. Hücreye girmesi durumunda DNA üzerindeki alkil grupları hidrojen atomları ile yer değiştirir ve karsinojen bir etki gösterir. Bu ajanlar akciğer, over, meme kanserleri, lösemi, multipl miyelom ve başka birçok hastalıkta başarıyla kullanılmakta olup, alkil sülfonatlar, nitrozürelere, traizenler, nitrojen hardalları, etilenamin ve metilenamin olmak üzere 6 alt gruba ayrılırlar.

Kortikosteroidler (glukokortikosteroid olarak da bilinirler), yangıyı (enflamasyon) azaltmak ve bağışıklık sistemini baskılamak ve kanserli hücreleri baskılamak üzere kullanılan steroid benzeri ilaçlardır<sup>15</sup>. İnhalasyon kortikosteroidlerin kullanımının kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan bireylerde akciğer kanseri riskinin azalttığı gösterilmiştir<sup>16</sup>. *Prednizon* ve *Deksametazon* kortikosteroidlere örnek ilaçlardan yalnızca ikisidir.

Anti metabolitler, metabolit adı verilen ve insan vücudunda sinyal iletimi, enzimlerin uyarılması veya baskılanmasından sorumlu olan küçük moleküllerin baskılanmasını sağlayan özel kimyasal maddelerdir. Hücrenin normal etkinliğine müdahalede bulunabilir ve hücrenin sentez (S) fazı süresinde apoptozu tetikleyebilirler. Anti-metabolitler pürin ve pirimidin analogları, nükleozid analogları, nükleotid analogları ve antifolatlar olarak alt gruplara ayrılabilir. Örneğin, *5-florourasil (5-FU)* meme, baş boyun, adreanal, gastrik ve başka birçok kanserin tedavisinde kullanılan ve DNA sentezini baskılayan bir pirimidin bazıdır. *Gemcitabin*, *Fludarabin*, *Merotraksat* gibi anti-metabolitlerin çeşitli kanserlerin tedavisinde etkin şekilde kullanıldığı bilinmektedir.

Antitümör antibiyotikleri, kanserli hücrelerin DNA/RNA sentezini baskılayarak büyümesini ve bölünmesini

yavaşlatan kimyasallardır. Lösemi ve mesane kanserlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılırlar<sup>17</sup>.

Mikrotübüller hücrede bölünme ve şeklin oluşmasından sorumlu olan özel proteinlerdir. Bu proteinlere bağlanarak mikrotübül oluşmasını engelleyen ve böylece hücrenin mitoz fazına müdahale eden ajanlara mitotik inhibitör adı verilir. Mikrotübüller düzgün oluşamayınca hücreler de gerekli şekilde bölünemeyecek, yeni oluşan kromozomlar kardeş hücrelerin zıt kutuplarına çekilemeyecek ve hücre daha oluşmadan hasar görecektir. *Dosetaksel, Paklitaksel, Vinblastin* gibi birçok mikrotübül oluşumunu engellemek üzere tasarlanmış ajanlar sayesinde meme, akciğer, prostat gibi birçok kanser türü başarıyla tedavi edilebilmektedir<sup>18,19</sup>.

DNA'nın düzgün şekilde transkripsiyonunun yapılabilmesi için topoizomeraz adlı özel moleküller tarafından süper dönümler yaparak katlanmış ipliklerinin açılması ve düz bir hale getirilmesi gerekir. Topoizomeraz inhibitörleri, bu özel molekülleri inhibe ederek DNA'nın transkripsiyonunu engeller. DNA'nın çift ipliğinde meydana gelen geri dönüşümsüz bir kırık nedeniyle hücrenin apoptoza gitmesine yol açan bir mekanizma devreye girmiş olur. *İrinotekan* ve *Topotekan* topoizomeraz I' i inhibe ederken, *Teniposid* ve *Etoposid* gibi ilaçlar topoizomeraz II'nin işlevini bozmada kullanılır<sup>20,21</sup>.

Kemoterapi bir sağlık merkezinde uygulanabildiği gibi, evde de kolaylıkla uygulanabilir. Oral, intratekal, intrakaviter veya intravenöz şekillerde uygulamalar yapılabilir. İntramusküler ve intraperitoneal uygulamalar da geniş şekilde uygulanmaktadır. Bazı cilt kanseri türleri kemoterapi kremleri ile de tedavi edilebilir. Örneğin, %5'lik imikimod kremin fotodinamik tedavi ile birlikte melanoma dışı cilt kanserinde uygulanabildiği ve sonuçların iyi olduğu belirtilmiştir<sup>22</sup>.

### Kök Hücre Tedavisi

Kök hücreler diğer tip hücrelere farklılaşabilen çok özel hücrelerdir. Her kök hücrenin yeni bir kök hücresi üretebilme potansiyeli vardır. Kök hücre bölündüğü zaman ya bir kök hücre olarak kalır ya da farklılaşıp bir başka hücre haline dönüşebilirler. Yetişkin hücrelerin aksine kendilerini bölünerek yenileyebilirler. Temel olarak iki tip kök hücre vardır: Embriyonik kök hücreler ve embriyonik olmayan kök hücreler (bunlara aynı zamanda yetişkin veya somatik kök hücreler de denir). 2007'de, genetik olarak programlanabilen yetişkin kök hücreleri olan indüklenebilir pluripotent kök hücreler bulunmuştur. Bu hücreler belli genleri veya faktörleri ifade etmek üzere özel olarak programlanabilirler. Hücre bazlı tedavilerde, rejeneratif tıpta, ilaç geliştirmede ve hastalık modellenmesinde kullanılabilirler<sup>23, 24</sup>. Kök hücreler totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent kök hücreler olarak sınıflandırılabilirler ve kök

hücreler kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde etkin şekilde kullanılabilirler. Bu amaçla, kök hücrelerin bazı özellikleri taşınması gerekir. Bunlar, istenen hücre tipine dönüşebilme, transplantasyon sonrası konak hücrede sağkalma ve işlevini yerine düzgün şekilde getirirken çevre doku ve organlara hasar vermeme olarak sayılabilir. Kök hücre tedavileri insanlarda tedavi için 3 temel tipe ayrılır. Bunlardan birincisi vericinin bir başka kişi olduğu *allojenik transplantasyon*, ikincisibireyin kendi kök hücrelerinin kullanıldığı *otolog transplantasyon* ve üçüncüsü de vericinin alıcının ikizi veya üçüzü olduğu *sinjeneik transplantasyon*. Bir başka vericiden alınan kök hücrelerin tedavide kullanılmasının en büyük avantajı verici kişinin sağlıklı hücrelere sahip olması, kanserli hücreleri taşımamasıdır. Ancak en büyük dezavantaj ise alıcı ve verici arasındaki doku uyumunun sağlanmasının bazı durumlarda zor olmasıdır. En verimli vericiyi bulmak üzere mikro sitotoksite assay (MCA) yöntemi kullanılarak 6'da 6 uyum yakalanmaya çalışılır. Alıcı ve verici arasındaki doku uyumsuzluğuna bağlı olarak hasta vücuda yeni verilen kök hücreleri reddedebilir (graft-versus-host). Kök hücre tedavisinden önce veya tedavi sırasında hastalara radyo ve/veya kemoterapi uygulaması yapılarak tedavinin etkinliği artırılabilir veya bağışıklığı baskılayan güçlü ilaçlar ile bu tepkime azaltılır. Böbrek, lösemi, miyelom ve lenfoma gibi kanser türlerinde bu tip tedavi başarıyla uygulanmaktadır<sup>25,26</sup>. Kök hücrenin hastanın kendisinden temin edilerek vücuda geri verildiği otolog transplantasyonlar da yine allojenik transplantasyonda olduğu gibi lösemi, multipl miyelom, lenfoma, meme ve testis kanserlerinin tedavisinde kullanılabilir. Kök hücreler kan, adipoz doku ve kemik iliğinden toplandıktan sonra hücre kültüründe çoğaltılıp hastaya geri verilir. Hastanın kendi hücreleri kullanıldığından yeni gelen hücrelere karşı tepki ya hiç olmayacak ya da çok düşük miktarda olacaktır. Tedavi genelde allojenik transplantasyona oranla daha hızlıdır. T-hücreli lenfomalı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların 4 yıllık sağkalım sürelerinin otolog transplantasyon yapılanlarda allojenik transplantasyona göre daha yüksek başarı sağladığı ve %76'ya %54 gibi bir oran elde edildiği gösterilmiştir<sup>27</sup>. Aynı gen soyundan gelen (sinjeneik) transplantasyonda ise identik kardeşlerden biri kullanılır. Meme kanserli kadınlarda yapılan bir çalışmada genel sağkalım sürelerinin otolog transplantasyondakine benzer olduğu gösterilmiştir<sup>28</sup>.

### Hormonal Tedaviler

Hormonlar vücutta doğal olarak üretilen proteinler veya ihtiyaca göre dışarıdan verilen kimyasal maddelerdir. Üretim sonrası, bu moleküller dolaşıma girip endokrin sinyaller yoluyla doku ve organların davranışını kontrol ederler.



Hormonlar kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabilirler. Bunlar genelde prostat, meme ve endometriyum kanserlerinin tedavisinde kullanılan seks hormonlardır. Bu ilaçlar her ne kadar kemoterapi ilaçlarını andırırsalar da en büyük farkları vücudun doğal yollardan ürettiği hormonun hücreye bağlanmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemektir. Hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar genel olarak 3 alt gruba ayrılabilirler.

**1. Hormon sentez inhibitörleri:** Bunlar hormonun üretildiği yerde sentezi baskılayarak görev yaparlar. Kendi içlerinde ikiye ayrılabilirler. Aromataz inhibitörleri ve gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) analogları. Aromatazlar menopoz dönemindeki kadınlarda androjenleri östrojene çevirmekten sorumlu olan enzimlerdir. Aromataz inhibitörleri bu dönüşümü baskılayarak östrojen seviyesini düşürmeyi ve hücre büyümesini engellemeyi sağlar. *Anastrozol, letrozol* gibi ilaçlar östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserli hastaların tedavisinde kullanılmakta ve meme kanserine bağlı ölümü azaltmaktadır<sup>29</sup>. Gonadotropin salgılayan hormon analogları ise organları kimyasal olarak kısırlaştırıp (kastasyon) over ve prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Erkeklerde testosteron kadınlarda ise östrojenin üretilmesi baskılanır<sup>30</sup>.

**2. Hormon reseptör antaagonistleri:** Bunlar belli bir hormonun hücre üzerindeki alıcısına (reseptör) bağlanıp o hormonun bağlanmasını engelleyen ve böylece hücre içine büyüme sinyali gitmesini engelleyerek hücrenin büyümesini durduran moleküllerdir. Anti-androjenler ve anti-östrojenler olarak ikiye ayrılırlar. Testosteronun üretilmesi 17 $\alpha$ -hidroksilaza ihtiyacı vardır. Anti androjenler 17 $\alpha$ -hidroksilazı bloke edip testosteron üretimini engellerler. *Bicalutamid, flutamid* gibi ilaçlar kullanılabilir. Seçici östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak bilinen ilaçlar ile hormon reseptör pozitif meme kanseri (*Tamoksifen*), metastatik meme kanseri (*Fulvestrant*), postmenapozal kadınlarda ileri evre meme kanseri (*Toremifen*) gibi ilaçlar kullanılarak tedavi yapılabilir<sup>31, 32</sup>.

**3. Hormon takviyesi:** Normalde hormonlar karşılıklı etki prensibine dayanarak alışırlar. Bir hormonun seviyesi yükseldiğinde onun seviyesini düşürecek bir başka hormon devreye girer veya tersi olur. Bazı durumlarda, alıcıları bloke etmek yerine dışarıdan hormon takviyesi vererek seviyeleri arttırmak ve böylece kanser hücreleri üzerinde sitotoksik bir etki oluşturmak tercih edilebilir. Progesterin gibi sentetik progesterinler meme, prostat ve endometriyum kanserlerinde kullanılırken, sentetik östrojenler (*diethylstilbestrol-DES*) gibi ilaçlarla testosteron üretimi baskılanarak prostat kanserinin tedavisinde kullanılabilirler<sup>33, 34</sup>.

### Cerrahi Yöntemler:

Cerrahi radyoterapi ve/veya kemoterapi ile birlikte kullanılabilir gibi, tek başına da çok sıklıkla kullanılan yaygın bir yöntemdir. Gelişen kanserlerin engellenmesinde profilaktik olarak, dokudan bir parça alıp (biyopsi) tanı konmasında ve metastaz veya yayılım olmayan durumlarda kanserli dokunun/kitlenin vücuttan çıkarılmasında çok sıklıkla kullanılmaktadır. Diğer dokulara hasar vermeden kitleyi çıkarmanın mümkün olmadığı durumlarda cerrah kitlenin bir parçasını çıkartarak işleme devam etmeden önce kemoterapi veya radyoterapi ile kitlenin küçültülmesini tercih edebilir. Cerrahi işlem son olarak hasarlı dokunun/bölgenin restorasyonunda ve rekonstrüksiyonunda da kullanılabilir. Konvansiyonel teknikler dışında vücudun içinin özel bir kamera sistemi ile görüntülenerek daha küçük yara izi ve komplikasyona neden olan laparoskopik cerrahi, soğuk probalar veya sıvı azotun kullanıldığı ve dokuları dondurarak öldüren kriyo cerrahi, hassas ve zor ulaşılan yerlerde kullanılan robotik cerrahi, yüksek yoğunluklu ışınların kullanıldığı lazer cerrahi, yüksek frekanslı elektrik akımının kullanıldığı elektro cerrahi gibi çeşitli teknikler sayesinde birçok başarılı cerrahi işlem sıklıkla uygulanmaktadır.

### Biyolojik tedaviler:

Biyolojik tedavilerin amacı biyolojik maddeler kullanarak kanserin tedavi edilmesidir. Monoklonal antikorlar, kanser aşılari, anti tümörojenikler (kanserin büyümesini engelleyiciler), anti anjiyogenikler (kan damarlarının büyümesini engelleyiciler), interferonlar, interlökinler ve gen terapi biyolojik tedavinin alt grupları olarak sınıflandırılabilirler.

**İmmünoterapi:** Bu tedavi şekli vücudun bağışıklık sisteminin iç ve dış uyarılara karşı cevabını kullanarak yapılmaktadır. Kanserin tedavisinde 3 ana molekül grubu sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar, sitokinler, antikorlar ve hücrelerdir. Tedavideki amaç bağışıklık sistemini harekete geçirip kanserli hücrelere saldırmasını sağlamaktır. Bu, vücudun kendi bağışıklık sistemini kullanarak yapılabileceği gibi, sentetik uyarıcılar (monoklonal antikorlar) ile de yapılabilir.

**Antikor tedavileri:** Bu tip tedavilerde kullanılan ajanları genel olarak monoklonal antikorlar, konjuge monoklonal antikorlar, çıplak monoklonal antikorlar ve bispesifik monoklonal antikorlar olarak sınıflandırmak mümkündür. Antikorlar, vücuda giren yabancı maddelere (antijen) olarak B hücreleri tarafından salgılanan proteinler olup 4 polipeptid taşıyan bir immüno globulinlerdir. Fonksiyonlarına ve yapılarına göre IgG, IgM, IgD, IgA ve IgE olmak üzere 5 alt gruba ayrılırlar. Her bir B hücresi özel bir antikor üretebilir ancak üretilen miktar belli bir

tipteki kanser hücresine karşı yeterli gelmeyebilir. Bu nedenle, belli bir tipteki proteine karşı özel olarak üretilmiş ve aynı soydan gelen vekanser hücresi üzerindeki sadece tek bir epitopu tanımak üzere monoklonal antikolar üretilir. Bunlar hücrenin sinyallerini bloke ederek, immün sistemi tetikleyerek veya hücrelere ilaçları taşıyarak işlevlerini gösterirler. Konjuge monoklonal antikoların amacı radyoaktif bir partikül veya kemoterapi ilacını hücreye taşımaktır. Üzerlerinde taşıdıkları yükü hedef antijene bağlanarak boşaltırlar ve hücrenin spesifik olarak ölmesini sağlarken sağlıklı hücrelere olabildiğince az hasar verirler. Radyoimmünterapi olarak bilinen yöntemde radyo-etiketli antikolar radyoaktif molekülleri hücrelere taşıyabilirler. Örneğin, non-Hodgkin lenfoma'da bu tip tedavi yapılabilmektedir<sup>35</sup>. Radyoaktif işaretin yanında kimyasal olarak işaretli antikoların kullanılmasının da meme kanserli hastalarda genel yaşam süresini anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir<sup>36, 37</sup>. Kanser tedavisinde en sıklıkla kullanılan antikor çeşidi ise radyoaktif veya kimyasal olarak işaretlenmemiş olan çıplak monoklonal antikolardır. Bunlar, immün sistemi hızlandırarak işlev yaparlar. Hangi hücrenin öldürüleceğini gösteren birer fener gibi çalışırlar. Over kanserinin tedavisinde kullanılan *Alemtuzumab*, meme kanserinde kullanılan *Trastuzumab*, böbrek, metastatik kolon, akciğer diğer birçok kanserin tedavisinde kullanılan *Bevacizumab*, kolon, baş boyun ve KHDAK'nin tedavisinde kullanılan *Cetuximab* gibi birçok çeşitli tipi bulunmaktadır<sup>37-42</sup>. *Blinatumomab* gibi aynı anda iki proteine bağlanıp üzerlerinde iki monoklonal taşıyan antikolar olan bispesifik monoklonal antikolar ise akut lenfositik lösemi ve kronik kenfositik lösemnin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır<sup>43-44</sup>.

**Non-spesifik Kanser İmmünoterapileri:** Bu tip tedaviler immün sistemi uyaran ve belli bir tipteki hücreyi hedeflemeyen tedavilerdir. Destek tedavi olarak immün sistemi uyarıp hızlandırılırlar. Vücudun enfeksiyonlara karşı direncini arttıran interferonlar, B ve T hücrelerinin sinyalleşmesinde kullanılan ve hücrelerin büyümesinde rol oynayan interlökinler, kemik iliğinin kan hücrelerini üretmesini teşvik eden granülosit makrofaj koloni stimulan etmen (GM-CSF) bu tip tedavide kullanılan ajanlardır.

#### **Kanser Aşıları (Hücre Bazlı Tedaviler):**

Kanser aşıları zayıflatılmış molekülleri kullanarak immün sistemi uyaran ve hastalıkları engellemeyi hedefleyen geleneksel aşılar ile benzerlik gösterir. Aradaki tek fark ise kanser hücrelerinin hedeflenmesidir. Bunu da ya B ya da T hücrelerini uyarak yapar. Human Papilloma Virüs (HPV) ve Hepatit B Virüsü (HBV) gibi virüslere karşı üretilmiş olan aşılar antikor üretmek üzere B lenfositleri tetikler. Bugüne kadar, etkinliği *kesin* olarak kanıtlanmış

herhangi bir kanser aşısı üretilmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ-WHO) göre Amerikan Besin ve İlaç İdaresi (FDA), rahim kanserine neden olan HPV'ye karşı geliştirilmiş sadece 2 aşısı (*Gardasil* ve *Cervarix*) onay vermiştir. Rahim kanserlerinin çok büyük çoğunluğu HPV enfeksiyonu nedeni ile gelişmekte olup, özellikle tip 16 ve tip 18 yüksek risk grubunu oluşturmaktadır<sup>45, 46</sup>. Ancak bu aşılardan verimliliği ve faydası hakkında birçok olumlu görüş olduğu kadar karşıt görüş de bulunmakta, aşılardan etkisinin pazarlama sonucu abartıldığı savunulmaktadır. HPV, rahim kanseri yanında ağız, anal ve vajinal bölgede de kansere yol açabilir. Üretilen aşılar virüs benzeri partiküllerin (VLP) üretilmesinde kullanılan HPV antijenlerinin zayıflatılması ile üretilir. Akılda tutulması gereken en önemli veri, bu aşılardan kanseri tedavi etmediği, HPV'ye maruz kalmadan önce koruma amaçlı olarak yapılması gerekliliğidir. 2010 yılında, FDA metastatik prostat kanserine karşı kullanılabilecek ilk kanser aşısı olan *Sipuleucel-T*'yi onaylamıştır<sup>47</sup>.

**Kanser Büyüme Baskılayıcıları (İnhibitörleri):** Kanser hücrelerinin kendi kendilerine büyümesinin önüne geçmenin en akılcı yollarından bir tanesi hücrelerin büyümesini baskılamaktır. Büyüme etmenleri vücutta üretilen ve hücre metabolizmasında önemli role sahip olan moleküller olup, hücredeki alıcılara bağlanarak hücrenin büyümesini veya ölmesini koordine ederler. Büyüme etmenlerinden en çok bilinenler ve çalışılanlar epidermal büyüme etmeni (EGF), damar endoteli büyüme etmeni (VEGF), fibroblast büyüme etmeni (FGF), trombosit kökenli büyüme etmeni (PDGF) olarak sayılabilir. Bunlar haricinde birçok büyüme etmeni vücutta farklı metabolik yollarda etkindir ve hücrenin büyümesinde önemli roller oynarlar. Yaptıkları engelleme tipine bağlı olarak büyüme baskılayıcılar tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), mTOR inhibitörleri, proteazom inhibitörleri, fosfoinositid-3 –kinaz (PI3K), histon deasetilaz inhibitörler olarak alt gruplara ayrılabilirler.

Kinazlar, moleküller arasında fosfat gruplarını transfer edip bir başka proteini/molekülü etkinleştirebilen (aktivasyon) veya etkinliğini kaybettirebilen (inaktivasyon) proteinlerdir. Tirozin kinaz inhibitörleri, bu tip kinazların etkinliğini baskılayarak hücrenin büyümesine ve bölünmesine müdahale ederek işlev gösterirler. Akciğer kanseri gibi EGFR (+) kanserlerin engellenmesinde kullanılan *Afatinib*, kronik miyelositik lösemiye karşı kullanılan *Bosutinib*, KHDAK'de kullanılan *Erlotinib* ve *Gefinitib* gibi ilaçlar, bu tip etkinliğe sahip olan ilaçların sadece bir kısmını oluşturmaktadır<sup>48-50</sup>.

Hücre büyümesi, çoğalması, protein sentezi ve transkripsiyondan sorumlu bir serin/treonin kinaz olan mTOR (mammalian target of rapamycin)'un baskılanmasının kanserde görülen hücrenin kontrolsüz

büyümesi ve çoğalmasının önüne geçebildiği bilinmektedir. Bu amaçla geliştirilen *Everolimus* ve *Temsirolimus* gibi iki ilaç, meme kanseri ve metastatik pankreas tümörlerinde kullanılmaktadır<sup>51,52</sup>.

Yine hücre büyümesinden ve çoğalmasından sorumlu bir başka protein olan fosfatidilinositol-3-kinaz grubu proteinlerin *Idelalisib* gibi ilaçlarla baskılanması sonucu farklı kanser türlerinde etkin bir tedavi sağladığı gösterilmiş olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde bu ilacın KML'ye karşı kullanımı yasal onay almıştır<sup>53</sup>.

Hasarlı veya artık ihtiyaç duyulmayan proteinlerin yıkıldığı protein kompleksleri olan proteazomların baskılanmasında kullanılan proteazom inhibitörleri ile multipl myeloma gibi kanser türlerinde tedavi sağlanmaktadır<sup>54</sup>.

DNA'nın yapısında bulunan ve DNA'nın sıkı bir şekilde paketlenmesinden sorumlu olan histon proteinler, asetilasyon adlı bir epigenetik modifikasyon ile asetillenebilir veya deasetillenebilirler. Böylece DNA'nın transkripsiyona başlaması veya durması sağlanarak istenen proteinlerin üretilebilmesi için adımlar atılır. Histon deasetilaz inhibitörleri, histonlardan asetil gruplarının çıkmasını (deasetillenme) engelleyerek hücrenin kontrolsüz şekilde bölünmesinin önüne geçebilmektedir. *Vorinostat* ve *Romidepsin* adlı histon deasetilaz inhibitörleri FDA tarafından onaylanmış olup, kutanöz T hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmaktadırlar<sup>55</sup>.

Kanserli hücrelerin büyümesi esnasında çevredeki dokuları da kendi lehlerinde kullanması ve yeni damar oluşumunu tetikledikleri bilinmektedir. Bu yeni damar oluşumu sayesinde kanserli hücre ve dokular besine ve oksijene daha kolay ulaşabilmekte, bu da kanserin gelişimini hızlandırmaktadır. Kanser tedavisi sırasında bu yeni damar oluşumunun önüne geçilmesi sık kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla geliştirilmiş olan *Lenalidomid*, *Thalidomid* ve benzeri birçok ilaç çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

### Gen Terapi:

Genler, DNA üzerinde sıralı olan ve kodladıkları proteinler sayesinde hücre döngüsünü ve metabolik işlevleri kontrol eden en küçük kalıtsal birimlerdir. Genlerin mutasyonlar nedeniyle fiziksel değişikliklere uğraması veya asetillenme, metillenme ve buna benzer epigenetik değişikliklere maruz kalarak fiziksel yapılarının değişmediği ancak işlevlerinin etkilendiği durumlarda üretilen proteinlerin işlevinde ve yapısında meydana gelecek değişiklikler nedeniyle hücre metabolizması ve döngüsü bozulabilmektedir. Bu nedenle işlevi bozuk, eksik veya fazla olan genlerin gen terapi yöntemleriyle düzeltilmesi ve kanser de dahil olmak üzere birçok

hastalığın tedavisine kullanılması son yıllarda giderek artan bir ivme ile devam etmektedir.

Klasik gen terapilerinde genler hücre içine doğrudan ya da dolaylı yoldan sokulmaktadır. Bu sokma işlemi hücrenin dışında laboratuvar koşullarında (ex vivo) olarak yapılabildiği gibi, canlı hücrelerin içine sokularak (in vivo) olarak da yapılabilmektedir. Ex vivo transfer yöntemlerinde klonlanmış hücreler kültürdeki hücrelerin içine sokulmakta, transfeksiyon ile aktarıldıktan sonra hastaya transfer edilmektedir. Vücutun dışarıdan gelen bu yeni hücreleri rededmesini engellemek için genelde otolog hücreler kullanılmaktadır. Bu yöntemin en büyük dezavantajlarından biri hücrenin içine sokulabilecek olan transfer edilen DNA parçalarının boyutunun kısıtlı olmasıdır. İn vivo gen transferinde ise, klonlanmış hücreler hastanın dokularına doğrudan verilmektedir. Bu amaçla lipozom veya viral vektörler taşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Gen transferi sonrasında sokulan genler ya kromozomlara entegre olurlar ya da kromozom dışı elementler olarak (epizom) kalırlar. Geni kromozomun içine sokmanın en büyük avantajı kalıtsal tedavilerde kullanılacak şekilde kromozomda kalıcı hale getirmektir. Ancak bu işlemde yanlış bölgeye entegrasyon sıklıkla karşılaşılan bir problemdir çünkü insanların genetik yapısı birbirinden farklılık göstermektedir. Bu tip durumlarda sokulan genin ifadesi olmayacağı (ekspresyon) için bu entegrasyon konak hücrenin ölmesine yol açabilir. Ex vivo transferin avantajı, integrasyonun yapılacağı yerin seçilebilmesi ve başarıyla transfekte edilen hücrelerin kültürden seçilerek alınması ile hastaya daha yüksek başarı oranları ile transfer edilebilmesidir. Kanser hücrelerine karşı yapılan tedavide amaçlanan daha kısa zamanda yüksek verimlilik elde etmek, kanser hücrelerini ise en kısa sürede öldürmektir. Böylece uzun vadede tekrarlayan transfere olan ihtiyaç azalacaktır.

Genleri taşıyan yapılara vektör adı verilir. Genelde, vektör kullanarak hücre içine istenen genin sokulmasında iki tip yöntem kullanılır. Bunlardan birincisi viral yöntemler, diğeri de non-viral (viral olmayan) yöntemlerdir. Bir vektörün transfer için uygun olabilmesi için bazı şartları sağlaması gerekir. Hedefini bulup yükünü doğru hücreye aktarmalı, hücre içinde kalabilmeli, integrasyon sonunda doğru geni etkinleştirerek gerekli proteinin üretilmesini sağlayabilmeli ve tüm bunları yaparken hücreye zarar vermemelidir. İmmün sistemin vektörü yabancı madde olarak tanınması nedeniyle gen terapi başarısız olabilir.

**Viral vektörler:** Viral vektörlerin yüksek bir aktarım verimliliği vardır ancak sadece kısıtlı büyüklükte bir yük taşıyabilirler. Doğru şekilde modifiye edilmedikleri durumda, kendileri de viral kökenli oldukları için hastayı enfekte edebilir ve immün sistem tarafından



öldürülebilirler. En çok kullanılan viral vektörler adeno ilişkili virüs vektörleri (AAV), herpes simplex virüsü (HSV), vaccinia, retrovirüs ve lentivirüs vektörleridir.

Adenovirüsler normalde üst solunum yollarını etkileyen DNA virüsleridir. Kolayca kültürde çoğaltılabilirler, bölünen ve bölünmeyen hücreleri enfekte edebilirler, transfer verimlilikleri neredeyse %100'dür. Kistik fibroz ile yapılan ilk denemelerde adenovirüslerin 6-12 aylık sürede herhangi bir yan etkilerinin olmadığı gösterilmiş<sup>56</sup>, siRNA ile desteklenmiş replikatif adenovirüslerin de kanser tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir<sup>57</sup>. Kanser tedavisinde kullanılan ilk gen terapi ürünü özellikle p53'ü (rAd-p53) eksprese etmek üzere tasarlanmış olan *Gendicine*'dir. Oral kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, rAd-p53 infüzyonunun kemoterapi ile birlikte şekilde uygulanmasının hastalarda yaşam oranını belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Bunun dışında hepatosellüler karsinom, dil kanseri ve diğer bazı kanser türlerinde etkin şekilde kullanıldığı belirtilmiştir<sup>58-60</sup>.

Adeno-ilişkili virüsler (AAV), tek iplikli virüslerdir. Adenovirüs veya HSV gibi yardımcı virüslerin varlığında etkin şekilde enfeksiyon yaparlar. AAV vektörlere büyük genlerin sokulması zordur ve klonlama kapasitesi düşüktür. Bu vektörler kullanılarak Leber'in konjenital amauroz hastalarında görme ve retinal kapasitenin arttığı gösterilmiştir<sup>61</sup>.

Herpes-simplex virüslerin çift iplikli DNA'sı vardır. Özellikle sinir sisteminde, ağız ve genital bölgelerin çevresinde etkin olan virüsleridir. Bu virüslerin yüksek transgenik kapasiteleri vardır, konak genomuna entegre olmazlar, uzun dönemli ifade yapamazlar. HSVler, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Kanserde ise, farelerde ve insanlarda yapılan deneylerde tümör büyümesinin engellenebildiği gösterilmiştir<sup>62, 63</sup>.

Retrovirüsler tep iplikli RNA virüsleri olup, hücrelere DNA'yı sokmada etkin şekilde kullanılabilirler. Enfeksiyon sonrası hemen transfeksiyona başlayabilirler. 1990 yılında yapılan ilk onaylanmış gen terapi çalışmasında Ashanti de Silva adlı 4 yaşındaki bir kızda Adenozin Deaminaz Eksikliği (ADA) başarıyla tedavi edilmiş<sup>64, 65</sup> ve 4 yıl sonra bile ADA gen ifadesinin etkin bir şekilde devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca retroviral vektörler kullanılarak KHDAK ve melanoma tedavilerinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir<sup>66, 67</sup>.

Lentivirüsler tek iplikli RNA virüsleridir. HIV gibi lentivirüsler makrofaj ve lenfositleri enfekte edebilirler ve bağışıklık sisteminin devre dışı kalmasına neden olabilirler. Retrovirüslerden farklı olarak bölünmeyen hücreleri de enfekte edebilirler, uzun dönem ifadeleri vardır ve immünojeniteleri de düşüktür. Bu nedenlerle gen transfeksiyonu için en uygun adaylardan biridir.

Yapılan deneysel çalışmalarda tümör boyutunda gerileme olduğu görülmüş olsa da kullanımı önündeki en büyük engel bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde HIV enfeksiyonlarına yol açabilmesidir.

**Non-viral vektörler:** Bu tip vektörlerin viral tip vektörlere göre çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır. Viral vektörler gen transfeksiyonu için uygun olsalar da sistemden hızla temizlenebilirler ve uzun süre aynı verimliliği sağlayamazlar. Bu nedenle daha düşük immünojeniteye sahip, uzun süreli etkin olan ve daha az toksik olan non-viral sistemler geliştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan çıplak plazmid DNA'ları non-viral vektörlerin en basit örneğidir. Kolaylıkla çok miktarda üretilebilirler, toksisiteyi genelde düşüktür ve viral sistemlere oranla daha az maliyetlidirler. Son zamanlarda üretilen non-viral vektörler ise sentetik polimerler veya lipidlerdir. Peptoidler (glisin oligomerleri ile kaplı DNA), katyonik moleküller ve DNA/stearil polilizin kaplı lipidler örnek olarak verilebilir. Bunların en büyük dezavantajı ise transfeksiyon potansiyellerinin viral vektörlere oranla daha düşük olmasıdır ancak hücre veya dokulara kesin olarak hedeflenebilirler. Çıplak DNA, lipozomlar, lipopleksler, nanopartiküller, doğrudan enjeksiyon, DNA tabancaları ile bombardıman, elektroporasyon, sonoporasyon, magnetofeksiyon ve oligonükleotidler kullanılarak istenen genin hedef hücreye/DNA'ya sokulması mümkündür.

**Gen ekspresyonunun hedeflenmiş inhibisyonu:** Bir genin ifadesini durdurmanın en kolay ve etkin yollarından biri DNA'nın transkripsiyonunu DNA'nın çift ipliğine özgü komplementer oligonükleotidler kullanarak durdurmak veya RNA'ya özgü oligonükleotidler veya polinükleotidler kullanılarak RNA'nın post transkripsiyonel işleme sürecini bozmaktır. Üçüncü bir seçenek ise post-translasyonel süreçte protein üretimini durdurmaktır. Gen ekspresyonunu baskılamak için RNA interferans (RNAi) sistemleri veya küçük nükleolar RNAlar kullanılmaktadır.

Bu amaçla mRNA dizisine uyacak (komplementer) polinükleotidler (anti sense oligonükleotidler) kullanılmaktadır. Bunlar hücre içine verildiklerinde gen ekspresyonunu baskılayabilirler. Örneğin, ekspresyonu durdurulmak istenen mRNA'nın dizisi 5'- AAUGCGAG-3' ise bunun karşıt dizisi 3'- UUACGCUC-5' şeklinde tasarlanır ve hücreye verilir. FDA 1998'de *Fomivirsen*'in, 2013'te ise *Mipomersen*'in kullanımını onaylamıştır. Kanser çalışmaları için halen devam eden birçok Faz I/II çalışmaları bulunmaktadır.

Benzer şekilde, 19-25 nükleotid uzunlukta olan kısa kodlama yapmayan diziler olan ve hücre çoğalması, apoptoz, hücre döngüsü kontrolünde önemli roller oynayan miRNAlar da kanser dahil olmak üzere çeşitli

hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve deneysel çalışmalar devam etmektedir. Kanserin gelişmesine neden olan bir miRNA'ya onkomiR adı verilir. Yapılan çalışmalarda antisens (karşıt anlamı) oligonükleotidler olan antimiRler kullanılarak onkomiRlerin baskılanmasına çalışılmaktadır<sup>68</sup>.

**Diğer tedavi yöntemleri:** Yukarıda bahsi geçen tedavi yöntemlerine ek olarak, her insan ve her kanser tipine uygun olmamakla birlikte farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar LED veya lazer ışık kullanılarak ışığa hassas ajanların uyarılması ve hücreler için toksite yaratan fotodinamik tedavi; kanserli hücrelerin 50-100°C gibi ısılara kadar ısıtılarak hücrelerin protein ve lipid bilayer yapısını bozarak öldürmeye dayanan radyofrekans ablasyon tedavisi, kanserli hücrelere aşırı miktarda oksijen gönderip toksik bir etki oluşturmayı hedefleyen hiperbarik oksijen tedavisi gibi yöntemler olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, kanser insanlığın karşılaştığı en büyük problemlerden biridir. Bu problemin çözülmesi ise çok basamaklı ve karmaşık bir süreçtir. Bu amaçla Dünya'nın her yerinden çok sayıda doktor ve bilim insanı kanser ve kanserle ilişkili hastalıkların tedavisi için çok çeşitli yöntemler geliştirmekte ve denemektedirler. Zaman içerisinde yeni teknolojilerin gelişmesi ile kanser insanlık için bir problem olmaktan çıkacaktır.

#### Bildirimler:

Bu derleme, yazarın "Baykara O. Horizons in Cancer Research vol.57. Current Therapies and Latest Developments in Cancer Treatment, s.105-156, 2015. Editor: Watanabe, Hiroto S. Nova Science Publishers, New York, ABD. ISBN: 978-1-63482-498-9 (İngilizce)." adlı kitap bölümü yayınından basitleştirip kısaltılarak ve referans listesi son güncel çalışmalara göre güncellenerek Türkçe'ye uygun olarak hazırlanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C ve ark. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27.
2. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases (review). *Oncol Rep.* 2015 Jan;33(1):3-18.
3. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):54-86.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
5. Wagner SC, Ichim TE, Ma H, Szymanski J, Perez JA, Lopez J, Bogin V ve ark. Cancer anti-angiogenesis vaccines: Is the tumor vasculature antigenically unique? *J Transl Med.* 2015;13:340.
6. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv Cancer Res.* 2013;119:421-75.
7. Kinshikar RA, Pawar AB, Mahantshetty U, Murthy V, Dheshpande DD, Shrivastava SK. Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: a dosimetric comparison. *J Cancer Res Ther.* 2014 ;10(3):575-82.
8. Chen H, Louie AV, Boldt RG, Rodrigues GB, Palma DA, Senan S. Quality of Life After Stereotactic Ablative Radiotherapy for Early-Stage Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer.* 2015 Dec 22. pii: S1525-7304(15)00303-4
9. Varela G, Gómez-Hernández MT. Stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: a word of caution. *Transl Lung Cancer Res.* 2016 Feb;5(1):102-5.
10. Salama JK, Gu L, Wang X, Pang HH, Bogart JA, Crawford J, Schild SE ve ark. Positive Interaction between Prophylactic Cranial Irradiation and Maintenance Sunitinib for Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer Patients After Standard Chemotherapy: A Secondary Analysis of CALGB 30504 (ALLIANCE). *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):361-9.
11. Wan B, Lang J, Wang P, Ma CM. Treatment optimization with concurrent SBRT and intracavitary brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(1):5610.
12. Peters M, van der Voort van Zyp JR, Moerland MA, Hoekstra CJ, van de Pol S, Westendorp H ve ark. Development and internal validation of a multivariable prediction model for biochemical failure after whole-gland salvage iodine-125 prostate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Brachytherapy.* 2016. pii: S1538-4721(16)00013-1.
13. Hendriks LE, Hermans BC, van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbag MM, Dingemans AM. Effect of Bisphosphonates, Denosumab, and Radioisotopes on Bone Pain and Quality of Life in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases: A Systematic Review. *J Thorac Oncol.* 2016;11(2):155-73.
14. Mian M, Tinelli M, DE March E, Turri G, Meneghini V, Pescosta N, Berno T ve ark. Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide: Have They Really Changed the Outcome of Multiple Myeloma? *Anticancer Res.* 2016;36(3):1059-65.
15. Yang IA, Shaw JG, Goddard JR, Clarke M, Reid DW. Use of inhaled corticosteroids in COPD: improving efficacy. *Expert Rev Respir Med.* 2016; 10(3):339-50.
16. Lee CH, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Inhaled corticosteroid use and risks of lung cancer and laryngeal cancer. *Respir Med.* 2013;107(8):1222-33.
17. Patil Y, Amitay Y, Ohana P, Shmeeda H, Gabizon A. Targeting of pegylated liposomal mitomycin-C prodrug to the folate receptor of cancer cells: Intracellular activation and enhanced cytotoxicity. *J Control Release.* 2016;225:87-95.
18. Michalska M, Schultze-Seemann S, Bogatyreva L, Hauschke D, Wetterauer U, Wolf P. In vitro and in vivo effects of a recombinant anti-PSMA immunotoxin in combination with docetaxel against prostate cancer. *Oncotarget.* 2016 Mar 9. doi: 10.18632/oncotarget.8001.
19. Wen S, Fu X, Li G, He L, Zhao C, Hu X , Pan R ve ark. Efficacy of tamoxifen in combination with docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with platinum-based chemotherapy. *Anticancer Drugs.* 2016 Feb 12. [Epub ahead of print]
20. Olsen IH, Knigge U, Federspiel B, Hansen CP, Skov A, Kjær A, Alnger SW. Topotecan monotherapy in heavily pretreated patients with progressive advanced stage neuroendocrine carcinomas. *J Cancer.* 2014;5(8):628-32.
21. McPartlin A, Grimaldo C, Lyons J, Burke D, Mitra S, Choudhury A. Successful delivery of chemotherapy to treat small-cell prostate cancer in a patient undergoing haemodialysis. *Clin Kidney J.* 2014;7(6):593-4.
22. Lucena SR, Salazar N, Gracia-Cazaña T, Zamarrón A, González S, Juarranz Á, Gslaberte Y ve ark. Combined Treatments with Photodynamic Therapy for Non-Melanoma Skin Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25912-33.

23. Takahashi K, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*. 2013;140(12):2457-61.
24. Jung YW, Hysolli E, Kim KY, Tanaka Y, Park IH. Human induced pluripotent stem cells and neurodegenerative disease: prospects for novel therapies. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(2):125-30
25. Cho DY, Lin SZ, Yang WK, Lee HC, Hsu DM, Lin HL, Chen CC ve ark. Targeting cancer stem cells for treatment of glioblastoma multiforme. *Cell Transplant*. 2013;22(4):731-9.
26. Takeuchi A, Eto M, Tatsugami K, Yamada H, Yokomizo A, Shiota M, Itsumi M ve ark. Renal cancer treatment with recipient lymphocyte infusion enhanced the antitumor effect of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Immunol*. 2015;32(2):131-9.
27. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, Fayad L ve ark. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(5):855-9.
28. Kundu N, Ma X, Kochel T, Goloubeva O, Staats P, Thompson K, Martin S ve ark. Prostaglandin E receptor EP4 is a therapeutic target in breast cancer cells with stem-like properties. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(1):19-31.
29. Ali S, Mondal N, Choudhry H, Rasool M, Pushparaj PN, Khan MA, Mahfooz M ve ark. Current Management Strategies in Breast Cancer by Targeting Key Altered Molecular Players. *Front Oncol*. 2016;6:45.
30. Sakai M, Elhilali M, Papadopoulos V. The GnRH Antagonist Degarelix Directly Inhibits Benign Prostate Hyperplasia Cell Growth. *Horm Metab Res*. 2015;47(12):925-31
31. Groom AG, Younis T. Endocrine therapy for breast cancer prevention in high-risk women: clinical and economic considerations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Mar 17:1-11.
32. Li F, Dou J, Wei L, Li S, Liu J. The selective estrogen receptor modulators in breast cancer prevention. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016 Jan 20. [Epub ahead of print]
33. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS ve ark. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):526-35.
34. Ohlmann CH. Chemotherapy of prostate cancer. *Urologe A*. 2015; 54(10):1461-9.
35. Grover NS, Park SI. Novel Targeted Agents in Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015 Sep 17;8(3):607-36.
36. Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, Savic S ve ark. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med*. 2015;7(315):315ra188.
37. Luo TY, Cheng PC, Chiang PF, Chuang TW, Yeh CH, Lin WJ. 188Re-HYNIC-trastuzumab enhances the effect of apoptosis induced by trastuzumab in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Ann Nucl Med*. 2015;29(1):52-62.
38. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY ve ark. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
39. Illés Á, Jóna Á, Miltényi Z. Brentuximab vedotin for treating Hodgkin's lymphoma: an analysis of pharmacology and clinical efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;2:1-9.
40. Rael E, Rakszawski K, Koller K, Bayerl M, Butte M, Zheng H. Treatment with rituximab and brentuximab vedotin in a patient of common variable immune deficiency-associated classic Hodgkin lymphoma. *Biomark Res*. 2016;4:7.
41. Ruck T, Afzali AM, Lukat KF, Eveslage M, Gross CC, Pfeuffer S, Bittner S ve ark. ALAIN01-Alemtuzumab in autoimmune inflammatory neurodegeneration: mechanisms of action and neuroprotective potential. *BMC Neurol*. 2016;16(1):34.
42. Bizzarri N, Ghirardi V, Alessandri F, Venturini PL, Valenzano Menada M, Rundle S, Leone Roberti Maggiore U ve ark. Bevacizumab for the treatment of cervical cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(3):407-19.
43. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(26):4010-6
44. Buie LW, Pecoraro JJ, Horvat TZ, Daley RJ. Blinatumomab: A First-in-Class Bispecific T-Cell Engager for Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ann Pharmacother*. 2015;49(9):1057-67.
45. Roland KB, Benard VB, Greek A, Hawkins NA, Lin L. Changes in Knowledge and Beliefs About Human Papillomavirus and Cervical Cancer Screening Intervals in Low-Income Women After an Educational Intervention. *J Prim Care Community Health*. 2016;7(2):88-95.
46. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, Constantinidis TC ve ark. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*. 2015 Mar 20;10(3):e0119755.
47. Wei XX, Fong L, Small EJ. Prostate Cancer Immunotherapy with Sipuleucel-T: Current Standards and Future Directions. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(12):1529-41.
48. Giordano P, Manzo A, Montanino A, Costanzo R, Sandomenico C, Piccirillo MC, Daniele G ve ark. Afatinib: An overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:143-51.
49. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1440-54.
50. Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. *Oncologist*. 2015;20(4):400-10.
51. Royce ME, Osman D. Everolimus in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)*. 2015;9:73-9.
52. Capozzi M, Caterina I, De Divitiis C, von Arx C, Maiolino P, Natangelo F, Cavalcanti E ve ark. Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *Int J Surg*. 2015 Suppl 1:S89-94.
53. Shah A, Mangaonkar A. Idelalisib: A Novel PI3K $\delta$  Inhibitor for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Pharmacother*. 2015;49(10):1162-70.
54. Teicher BA, Tomaszewski JE. Proteasome inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 2015;96(1):1-9.
55. Iyer SP, Foss FF. Romidepsin for the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2015;20(9):1084-91.
56. Zabner J, Couture LA, Gregory RJ, Graham SM, Smith AE, Welsh MJ. Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell*. 1993;75(2):207-16.
57. Zhang J, Ding M, Xu K, Mao L, Zheng J. shRNA-armed conditionally replicative adenoviruses: a promising approach for cancer therapy. *Oncotarget*. 2016 Mar 10. doi: 10.18632/oncotarget.8035.
58. Li KL, Kang J, Zhang P, Li LI, Wang YB, Chen HY, He Y. Efficacy of recombinant adenoviral human p53 gene in the treatment of lung cancer-mediated pleural effusion. *Oncol Lett*. 2015;9(5):2193-2198.

59. Sheng S, Zheng J, Cui S, Cui X, Qian Z. Complete remission of multiple lung metastases after ablation of hepatocellular carcinoma by transarterial infusion with the p53 gene. *Anticancer Drugs*, 2015;26(2):227-31.
60. Shen A, Liu S, Yu W, Deng H, Li Q. p53 gene therapy-based transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(11):1651-6.
61. Bainbridge JW, Mehat MS, Sundaram V, Robbie SJ, Barker SE, Ripamonti C, Georgiadis A ve ark. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1887-97.
62. Majima T, Funahashi Y, Takai S, Goins WF, Gotoh M, Tyagi P, Glorioso JC ve ark. Herpes Simplex Virus Vector-Mediated Gene Delivery of Poreless TRPV1 Channels Reduces Bladder Overactivity and Nociception in Rats. *Hum Gene Ther*. 2015;26(11):734-42.
63. Shao D, Li J, Pan Y, Zhang X, Zheng X, Wang Z, Zhang M ve ark. Noninvasive theranostic imaging of HSV-TK/GCV suicide gene therapy in liver cancer by folate-targeted quantum dot-based liposomes. *Biomater Sci*. 2015;3(6):833-41.
64. Anderson WF, Blaese RM, Culver K. The ADA human gene therapy clinical protocol: points to consider response with clinical protocol. *Hum Gene Ther*. 1990;1:331-362.
65. Culver KW, Osborne WR, Miller AD, Fleisher TA, Berger M, Anderson WF, Blaese RM. Correction of ADA deficiency in human T lymphocytes using retroviral-mediated gene transfer. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 1):170-1.
66. Sun L, Zhang Q, Li Y, Tang N, Qiu X. CCL21/CCR7 up-regulate vascular endothelial growth factor-D expression via ERK pathway in human non-small cell lung cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(12):15729-38.
67. Wang X, Lan H, Li J, Su Y, Xu L. Muc1 promotes migration and lung metastasis of melanoma cells. *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2590-604.
68. Hemmatzadeh M, Mohammadi H, Jadidi-Niaragh F, Asghari F, Yousefi M. The role of oncomirs in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2016;78:129-39.