

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Füsün VAROL

**MALİGN OVER TÜMÖRLERİNDE METASTATİK
POTANSİYELİN BİOBELİRTEÇLER İLE
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nebahat KIYAK

EDİRNE - 2010

TEŞEKKÜR

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimimde ve tez çalışmamda bana yol gösterici ve destek olan, bu desteğinden her zaman güven ve gurur duyduğum hocam Prof. Dr. Füsun VAROL'a, yine yetişmemde emeği geçen hocalarım Prof. Dr. M. Ali YÜCE'ye, Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜK'e, bilgi ve tecrübelerini hoşgörü ve sabırla bize aktaran hocalarım Doç. Dr. Cenk SAYIN'a ve Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN'a, tüm çalışma arkadaşlarıma, istatistik analizlerimi yapan Doç. Dr. Necdet SÜT'e, bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GİRİŞ	3
İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ	3
OVER KANSERİ YERLEŞİM YERLERİ	3
CERRAHİ EVRELEMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	4
HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA	4
TANI	6
TEDAVİ	6
PROGNOZ	9
ANGİOGENEZ	11
ANGİOPOİETİNLER	14
ANTIANGİOGENETİK TEDAVİLER	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
BULGULAR	21
TARTIŞMA	36
SONUÇLAR	42
ÖZET	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	47
EKLER	

KISALTMALAR

- Ang-1** : Angiopoietin-1
- Ang-2** : Angiopoietin-2
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- Ca-125** : Cancer Antigen-125
- EGF** : Epidermal Growth Factor
- FGF** : Fibroblast Growth Factor
- FIGO** : International Federation of Gynecology and Obstetrics
- MMP** : Matriks Metallo Proteaz
- SLL** : Second Look Laparotomi
- PFS** : Progression Free Survival
- Tie 1** : Tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology 1
- Tie2** : Tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology 2
- VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında akciğer, meme, kolon ve pankreastan sonra 5. sırada (kansere bağlı ölümlerin %5'i) yer almakta ve hala ileri evrede yakalanması nedeni ile lethal seyretmektedir (1).

Hayat boyu over kanseri geliştirme riski her kadın için %1.5'dir. Hastalığın belirgin bir semptomatolojisinin olmaması ve etkin bir tarama yönteminin olmaması nedeni ile hastaların ¾'ü başvuru anında ileri evre tümöre sahiptir. Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki ve kemateröpatik ajanlardaki ilerlemelerle birlikte over kanserlerinde yaşam oranları bir miktar artmış olsa da, beş yıllık yaşam oranları halen istenilen düzeylerde değildir. Günümüzde over kanseri tanısı alan bir hastadan beklenen beş yıllık yaşam oranı kabaca %45'ler civarındadır. Ancak bu oran değişik prognostik faktörlere bağlı olarak %15 ile %95 arasında değişmektedir (2,3).

Tümör dokusunun büyüebilmesi için angiogenez gereklidir. Tümörün büyümesi, metastaz yapması dolayısı ile kötü prognozu angiogenez ile ilişkilidir. Kansere bağlı ölümlerin %90'ından metastazların sorumlu olduğu düşünülürse angiogenezin önemi daha çok anlaşılmaktadır. Angiogeneizde rol alan yeni çalışılan faktörlerden biri angiopoietin ailesidir. Bu ailenin 4 üyesi vardır: Angiopoietin-1 (Ang-1), Angiopoietin-2 (Ang-2), Angiopoietin-3, Angiopoietin-4. Angiogeneizde önemli olan iki üyesinden Ang-1 antiinflamatuvar özellikte iken Ang-2 proinflamatuvar özelliktedir. Ang-2 gen polimorfizmi şimdiye kadar reküran abortuslarda, *in utero mort fetüs* vakalarında ve leiomyomlarda çalışılmıştır. Çeşitli tümörlerin vaskülarizasyonunda rol almasına rağmen tümör büyümesinde ve metastaz oluşumunda rolleri tamamen tespit edilememiştir. Angiogeneizle ilgili olarak

“Vascular Endothelial Growth Factor” (VEGF) ve mikro damar dansitesinin prognozda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda meme, prostat ve küçük hücreli akciğer kanserinde Ang-2 mRNA ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Jinekolojik malignitelerde patoloji blokları üzerinde angiopoietin ailesi ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak serum ya da plazmadan bakılan angiopoietin düzeylerinin hastalığın seyri ile ilgili çalışmaya rastlamadık. İleri evre over kanserlerinde tanıdan çok takipte ve tedaviye cevapta önemli bir belirteç olan kanser antijen-125 (Ca-125) ile birlikte Ang-1 ve Ang-2 düzeylerini karşılaştırmayı düşündük. Angiopoietin ailesi angiogenezde rol aldığına ve dolayısıyla neovaskülarizasyonda ve metastaz oluşumunda etkili olabileceğine göre kandaki artışının Ca-125 gibi hastalığın progresyonunu ve dolayısı ile prognozunu göstermede başarılı bir belirteç olabileceği hipotezi ile bu çalışmaya başladık. Sonuçlarımız anlamlı çıkarsa antiangiopoietik tedavilerin kemoterapinin ilk basamağında yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda Kasım 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Polikliniği’ne over kanseri tanısı ile refere edilip opere edilen, evre III ve IV olduğu saptanan tüm olgular araştırma kapsamına alınarak hastalığın prognozunda Ang-1 ve Ang-2’nin ilişkisi, bunların Ca-125 ile korelasyonu araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

GİRİŞ

Over kanserinde, kliniğin sinsi seyretmesi nedeniyle vakalar genelde ileri evrede tanı alır. Hastalık tespit edildiğinde tedavi yaklaşımı tüm hastaların cerrahi olarak evrelendirilmesi ve sitoredüktif cerrahi girişimlerin yapılmasıdır. İleri evre olan hastalarda cerrahi ardından kemoterapi uygulanmaktadır.

İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Kadınlarda görülen kanserlerde ve kansere bağlı ölümlerde 5. sırada yer alır. Kadın genital sistem kanserlerinde 2. sıradadır. Over kanserleri kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25'ini oluşturur. En sık görülen over malignitesi epitelyal over kanseridir. Hayat boyunca bir kadında over kanseri gelişme riski 1/70'dir (%1.5). Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir. Epitelyal over kanserlerinin %1'i 20 yaş altında görülürken %85'i 50 yaş üzerinde görülmektedir. Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür. Yaşla birlikte epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı artar. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda (54/100,000) ulaşır. 30 yaş altında epitelyal over kanseri riski çok azdır (4,5).

OVER KANSERİ YERLEŞİM YERLERİ

Overler peritoneal katlantı, broad ligament ve infundibulopelvik ligament ile pelvis lateral duvarına bağlı, solid bir çift organdır. Lenfatik drenaj uteroovaryan, infundibulopelvik

ve round ligament dalları ile ve external iliak aksesuar yolla eksternal iliak, ortak iliak, hipogastrik, lateral sakral, paraaortik nodlar ve inguinal nodlara olur.

Over kanseri metastazlarında omentum ile pelvik ve abdominal visserayı içeren (en sık diyafragmatik yüzeyler ve karaciğer yüzeyi) periton en sık tutulan bölgedir. Plevral yerleşim de sık görülür. Hastalığın intraabdominal yayılımının çoğunluğu bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanımlanabilmekle birlikte over kanseri cerrahi olarak evrelendirilmelidir. Cerrahi bulgular evreyi ve dolayısı ile hastalığın prognozunu belirler.

CERRAHİ EVRELEMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Eğer operasyon öncesi malignite şüphesi varsa laparotomi mutlaka ortahat insizyonla yapılmalıdır. Uygun evrelemede şunlar yapılmalıdır:

1. Tüm peritoneal yüzeylerin dikkatlice değerlendirilmesi,
2. Peritoneal kavitenin 4 ayrı bölgesinden diyafragma, sağ ve sol abdomen, pelvis bölgelerinden yıkama yapılması,
3. İnfrakolik omentektomi,
4. Pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu,
5. Şüpheli lezyonların, kitlelerin ve yapışıklıkların biyopsisi ve/veya rezeksiyonu,
6. Sağ hemidiyafragmanın alt yüzü, safra kesesi aksı, douglas, sağ ve sol parakolik alanlar, pelvik yan duvarları içeren normal peritoneal yüzeylerden rastgele biyopsilerin alınması,
7. Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi,
8. Müsinöz tümörler için appendektomi.

En sık kullanılan evreleme sistemi 1988’de modifiye edilen “International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO) evrelemesi sistemidir. Bu sistem esas olarak yukarıda bahsedilen cerrahi eksplorasyona ait bulgulara dayandırılmaktadır (6).

HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA

Over kanserleri ilk planda epitelyal ve non-epitelyal over kanserleri olarak 2 gruba ayrılır: Daha sık görülen epitelyal over tümörleri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Seröz tümörler,
2. Müsinöz tümörler,
3. Endometrioid tümörler,
4. Berrak hücreli tümörler,

5. Brenner tümörleri,
6. İndiferansiye karsinomlar,
7. Mikst epitelyal tümörler.

Tablo 1. Uluslararası Jinekoloji ve Obsterik Federasyonu Evreleme Sistemi (6)

I	Tümör overlere sınırlı.
I a	Tümör tek overe sınırlı; kapsül intakt; over yüzeyinde tümör yok; asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok.
I b	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok.
I c	Tümör tek veya her iki overi tutmuş ve şunlardan en az biri var; kapsül rüptüre, over yüzeyinde tümör var, asit sıvısı veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre var.
II	Tümör tek veya her iki overi tutmuş ve pelvis içine uzanım var.
II a	Uterus ve/veya tüpler üzerinde implantlar veya tümör uzanımı mevcut, asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücreler yok.
II b	Uterus ve tüpler dışındaki pelvik dokulara uzanım var, asit sıvısı veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre yok.
II c	IIA veya IIB'ye ek olarak asit sıvısında veya peritoneal yıkama sıvısında malign hücre var.
III	Tümör tek veya her iki overi tutmuş ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör mevcut veya lenf nodu metastazı var.
III a	Pelvis dışında peritonda mikroskopik peritoneal metastazlar var.
III b	Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2cm ve altında makroskopik metastazlar var.
III c	Pelvis dışında peritonda en büyük çapı 2cm'den büyük makroskopik metastazlar var.
IV	Uzak metastaz var (Peritoneal metastazlar dışında).
NOT	Karaciğer kapsül metastazı Evre III/T3, Karaciğer parankim metastazı evre IV/M1, Sitoljisinde malign hücre görülmüş plevral efüzyon ise evre IV/M1 olarak sınıflandırılır

Over tümörleri ayrıca derecelendirme (grade) ile daha ileri alt sınıflara ayrılabilirler. Histolojik değerlendirme prognoz ile doğru orantılı olduğundan önemlidir. Bu derecelendirme sistemi non-epitelyal tümörlere uygulanmaz.

1. Grade x: Belirlenemeyen derece,
2. Grade 1: İyi diferansiye (Solid komponent <%5),
3. Grade 2: Orta diferansiye (Solid komponent %6-50),
4. Grade 3: Az diferansiye (Solid komponent >%50).

Non-epitelyal over tümörleri de şu şekilde sınıflandırılmaktadır (7):

1. Granülosa hücreli tümörler,
2. Germ hücreli tümörler,
3. Sarkomlar,
4. Lenfomalar.

Bir grup epitelyal over tümörü histolojik ve biyolojik olarak düşük malign potansiyelidir. "Borderline tümörler" adı verilen bu grup, tüm epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %15'ini ve evre I'de tanı alan vakaların %74'ünü oluşturur (8). Genç hastalarda daha fazla görülürler. Evre I borderline tümörlerde 10 yıllık yaşam süresi ortalama %95'tir.

Bununla birlikte, bazı hastalarda tedaviden 20 yıl sonra bile semptomatik tümör nüksleri ve ölüm görülebilir. Dolayısıyla bu hastalar, tüm epitelyal over kanserlerinde olduğu gibi çok yakından izlenmelidir (9).

TARAMA

Bugüne dek over kanseri için maliyet etkin bir tarama programı mevcut değildir. Ca-125'i, pelvis ultrasonografisini ve pelvik muayeneyi kullanan çalışmalar kabul edilebilir düzeyde duyarlılık ve özgüllük yaratamamıştır. Ailede epitelyal over kanseri hikayesi olan hastalar genetik danışmana konsülte edilmelidir. Non-epitelyal over kanserleri için herhangi bir tarama çalışması yoktur (7). Ca-125 bu konuda en çok çalışılmış olan glikoprotein yapıda bir tümör belirteçidir. Normal seviyesi 0-35 U/ml'dir. Epitelyal over kanserlerinin %85'inde artmakta (özellikle seröz tiplerde), evre I hastaların sadece %50'sinde yüksek düzeyde saptanmaktadır. Over kanseri dışında endometriosis, pelvik inflamatuvar hastalık, adenomyosis, karaciğer hastalıkları, peritonit gibi benign durumlarda ve over dışı malignitelere (endometrium, karaciğer, pankreas, kolon, meme) artış gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda efektif bir tarama metodu olmadığı sonucuna varılmıştır.

TEŞHİS

Tedavinin başarısı erken teşhise bağlıdır. Teşhiste pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve Ca-125 en önemli unsurlardır. Değişik yaş gruplarında oluşan malignitelerle ilgili dikkatli olunmalıdır. Perimenopozal yaş grubundaki hastalarda borderline over tümörleri daha sık görülürken genç hastalarda germ hücreli tümörler ilk olarak düşünülmelidir ki bu durumda "human chorionic gonadotropin" ve alfa-fetoprotein teşhiste faydalı olabilir (7).

TEDAVİ

Over Kanserlerinin Primer Tedavisi

Epitelyal over kanserlerinde esas tedavi cerrahi ve kemoterapidir. Cerrahinin amacı, tanıyı doğrulamak, erken evrelerde doğru bir cerrahi evreleme yapmak, ileri evrelerde ise maksimum düzeyde tümör çıkarmaktır (sitoredüktif cerrahi, "debulking"). Cerrahi tedavi seçenekleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Kemoterapötik ilaçlar da kullanım sırasına göre "second line" ve "third line" olarak ikiye ayrılırlar. Radyoterapi ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da günümüzde rutinde değildir. Ayrıca intra-peritoneal kemoterapi, neo-adjuvan kemoterapi, biyolojik tedaviler de günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır. Kemoterapide ilk planda

kullanılan paclitaksel ya da “docetaxel + cisplatin” ya da “carboplatin” kombinasyonudur. Bir sonraki basamakta “etoposide”, “topotecan”, “doksorubicin”, “vinorelbine”, “ifosfamide”, “vepeside” ve “tamoksifen” kullanılmaktadır.

Tablo 2. Over kanserlerinde cerrahi tedaviler (7)

Cerrahi Evreleme-Restaging
Cerrahi Evreleme ve Sitoredüktif Cerrahi (Debulking)
Konservatif Cerrahi (Fertilite koruyucu)
Sekond Look Laparatomisi (SLL)
Sekonder Sitoredüksiyon
Tersiyer Sitoredüksiyon
İnterval Debulking
Palyatif cerrahiler

Erken Evre Hastalıkta Yaklaşım

Erken evre (FIGO: I ve II) olarak düşünülen over kanserlerinde cerrahi evreleme ile hastalığın overlere veya pelvise sınırlı olup olmadığı belirlenmektedir. Bu evrelerde belirgin oranda mikroskopik okült metastazlar vardır. Bu nedenle tümör tek overe sınırlı bile olsa mutlaka cerrahi evreleme yapılmalı ve olası okült metastazlar saptanmalıdır. Eğer cerrahi evreleme sonrası hastadaki rezidü tümör durumu hakkında yeterli bilgi edinilemiyorsa hastanın evresi ve tedavisi hakkında karar verilmeden önce hastada reeksplorasyon yapılmalıdır (restaging). Evre Ia ve Ib, Grade I-II hariç tüm hastalara standart adjuvan tedavi olarak 3-6 siklus “taxol” ve “carboplatin” kemoterapisi verilir (7).

İleri Evre Hastalıkta Yaklaşım

İleri evre over kanserlerinde mümkün olduğunca tümöral doku çıkarılmalıdır. “Debulking” primer tümörü ve metastatik tümöral kitleyi tamamen çıkarmak veya mümkün olan en küçük hacime indirmektir. Optimal sitoredüksiyon tanımlaması için 5mm ile 3cm arasında değişik ölçüler önerilmiş olup “Gynecologic Oncology Group” over kanserlerinde yaşam süresinin rezidü kitlenin çapı 0.5cm’den 2cm’e yaklaştıkça belirgin olarak düştüğünü göstermiştir. Bu nedenle sitoredüksiyonda amaç rezidü kitleleri 2cm altına indirmektir.. Uluslararası seviyede optimal sitoredüksiyon, ≤ 1 cm rezidüel hastalık olarak kabul edilmiştir (10-14). Rezidü tümör hacmi ile sağkalım arasındaki ilişki Tablo 3’te verilmiştir (15).

Sitoredüksiyon ile tümöral kitlenin çıkarılması ile gastrointestinal sistem üzerindeki baskı ve obstrüksiyon ortadan kalkar, daha iyi bir beslenme sağlanabilir, tümör perfüzyonu ve büyüme fraksiyonu arttığından adjuvan tedavilere yanıt artar.

Tablo 3. Rezidüel tümör hacmine göre sağkalım süreleri (15)

	Tanımlama	Optimal	Suboptimal
Hacker	1.5 cm	18 ay	6 ay
Vogl	2 cm	40 ay	16 ay
Delgado	2 cm	45 ay	16 ay
Conte	2 cm	40 ay	16 ay
Nejit	1 cm	40 ay	21 ay
Piver	1 cm	48 ay	21 ay
ORTALAMA		39 ay	17 ay

İleri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkarılmasının önemi net değildir. En az iki çalışmada lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmişken (16), başka bir çalışmada yaşam süresine bir katkısı olmadığı ileri sürülmüştür (17). Panicci ve ark. (18) yaptıkları bir çalışmada optimal “debulking” yapılan ileri evre over kanserli hastalarda sistematik lenfadenektomi ile yaşam süresinde kazanç sağlanmazken, hastalısız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu saptamışlardır.

“Second-Look Laparotomy” (İkinci Bakış Cerrahisi)

“Second-look laparotomy”(SLL), primer cerrahi tedavisi yapılmış ve adjuvan kemoterapisini almış, klinik, radyolojik ve laboratuvar olarak hastalığın olmadığı düşünülen vakalarda hastalığın persiste edip etmediğini anlamak için uygulanan sistematik bir cerrahi eksplorasyon işlemidir. Bu işlemi amacı hastanın primer tedavilere verdiği yanıtın değerlendirilmesi ve hastalığı persiste eden kişilerde birinci basamak kemoterapileri sonlandırıp alternatif kemoterapötik ilaçlara geçilmesini sağlamaktır. “Second-Look Laparotomy” büyük bir cerrahi girişim olduğundan büyük komplikasyonları olabilir, küratif bir etkisi yoktur ve bazı vakalarda çok sayıda rastgele biopsiler alınmasına rağmen yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Ekonomik açıdan bakıldığında maliyetli bir yöntem olsa da hastalık varlığı veya yokluğu yüksek oranda belirlenebilmekte ve buna bağlı olarak hastaya uygulanacak ek tedaviler ve yaşam süresi tahminleri daha doğru yapılabilmektedir. Erken evrelerde SLL önerilmemektedir. Erken evre over kanserlerinde SLL pozitif olma ihtimali iki ayrı çalışmada %5 ve %12 olarak bildirilmiştir. İleri evrelerde ise %50 üzerinde hastada SLL pozitif olarak gelmektedir. Diğer taraftan SLL negatif olan hastaların ise %50’den fazlasında rekürrens gelişmektedir (19-21). SLL uygulanacaksa belirli bir protokol dahilinde hasta ile tartışılıp karar verilmeli ve operasyon sırasında rekürrens saptanırsa maksimal sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır.

PROGNOZ

Epitelyal over kanserlerinde yeni sitotoksik tedavilere rağmen son 2 dekatta sağkalımlar anlamlı ölçüde değişmemiştir. Kötü prognoz çoğu hastanın ileri evrelerde başvurması ve prognostik faktörlerin yeterince dikkate alınmamasına bağlıdır. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Over kanserlerinde prognoz araştıran çalışmalarda hasta yaşı, performans durumu, tümör evre ve grade'i ve rezidüel hastalık gibi klinik ve patolojik parametreler araştırılmıştır. 1990'lı yıllarda ise yeni prognostik faktör arayışları başlamıştır (örneğin gravida, laktat dehidrogenaz, serum albumin gibi) ve sonraki yıllarda prognoz erken ve geç evrelere ayrılarak değerlendirilmiştir.

Erken Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

1.Evre ve alt evre grupları (FIGO evrelerine göre sağkalım oranları Tablo 4'te verilmiştir),

2. Kapsül rüptürü,
3. Çevre dokulara dens yapışıklık,
4. Asit,
5. Malign periton sitolojisi,
6. Histolojik tip,
7. Histolojik grade,
8. Biyolojik belirteçler,
9. Aneuploidi,
10. S fazı fraksiyonu,
11. Anormal onkogen ekspresyonu.

Tablo 4. Over kanserlerinde evrelere göre 5 yıllık yaşam süreleri (22)

Evre	Ortalama yaşam süresi (ay)	5 yıllık yaşam süresi (ay)
I a	96	92.1±0.9
I b	96	84.9±3.4
I c	96	82.4±2.0
II a	85	67.0±4.3
II b	92.3	56.4±3.6
II c	86.1	51.4±4.5
III a	41.4	39.3±2.8
III b	26.4	25.5±2.6
III c	20.7	17.1±1.4
IV	14.7	11.6±0.9

İleri Evre Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler

1. Rezidü tümör hacmi,
2. Evre ve alt evre,
3. Histolojik tip,
4. Grade,
5. Yaş,
6. Performans durumu,
7. Ploidi, DNA indeksi, S-fazı fraksiyonu,
8. Pre-operatif ve post-operatif Ca-125,
9. Hormon reseptörleri,
10. Onkogen aktivasyonları (her-2/neu).

Tanımlanmış olduğumuz klinik ve patolojik faktörler prognozda önemli olmakla birlikte hastalığın heterojenitesi ve tam olarak aydınlatılamamış etyolojisi nedeni ile sonuçları tahmin etmekte yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda prognostik potansiyeli olan biobelirteçlerde sayısal artış görülmüştür. Bunlar hücre siklus kontrol proteinlerini, proteazları ve proteaz inhibitörlerini içermektedir. Bu biobelirteçlerden 115'ini içeren 'Ovarian Cancer Prognostic Profile' tanımlanmıştır (23). Proteolitik enzimlerden olan 'Human Doku Kallikrein' ailesi de araştırılmıştır. Bu ailenin bir üyesi olan human kallikrein-3'ün prostat kanserinin erken tanısında rolü olduğu gösterilmiş, son çalışmalarda over kanserinde de yararlı bir biobelirteç olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca human kallikrein-5, 6, 8, 10, 11 ve 14 over kanserlerinin erken teşhisinde serum düzeylerinde artışla yol gösterebilecek faktörler olarak gösterilmiştir. Borgono ve ark. (24) human kallikrein-8'in artmış düzeylerinin over kanserlerinde hastalıksız sağkalımda ve toplam sağkalımda uzama ile ilişkili olduğunu yani iyi prognostik faktör olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Preoperatif Ca-125 serum düzeyinin >65U/ml olmasının, <65U/ml olmasına göre over kanserine bağlı ölüm riskini 6.37 kat arttırdığı saptanmıştır. Kemoterapi sırasında serum Ca-125 değişimi, yarılanma süresi prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, kemoterapi öncesi Ca-125 seviyesinin prognostik değeri olmadığı ancak kemoterapi sırasında Ca-125 yarılanma süresi >20gün olan hastaların, Ca-125 yarılanma süresi <20 gün olan hastalara oranla 3.2 kat artmış progresyon oranına sahip olduğu belirtilmiştir. Üç kür kemoterapi sonrası yükselen Ca-125 seviyesi kötü prognozla ilişkilidir. İlk kür kemoterapiden sonra Ca-125 düzeyinde %30 azalma, üçüncü kürden sonra da negatifleşme ideal kemoterapi yanıtı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle kemoterapiye başlamadan önce, kemoterapiler sırasında ve SLL öncesine Ca-125 düzeyi

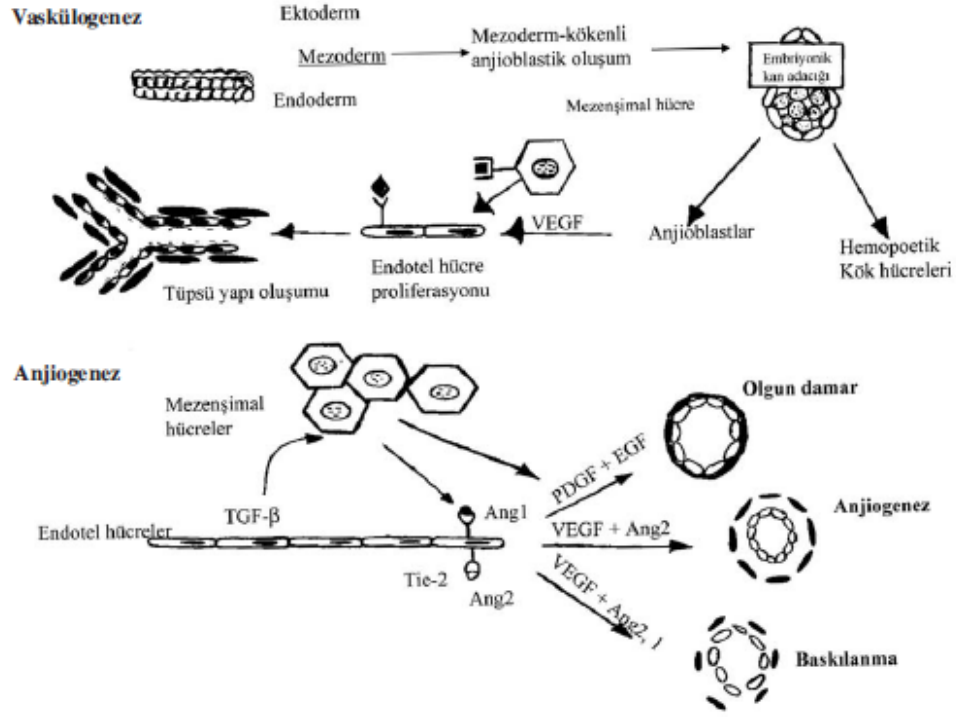
belirlenmelidir. Ca-125 düzeyi yükselmeye başlayan bir hastada ortalama 4 ay sonra nüks gelişecektir (25).

ANGİOGENEZ

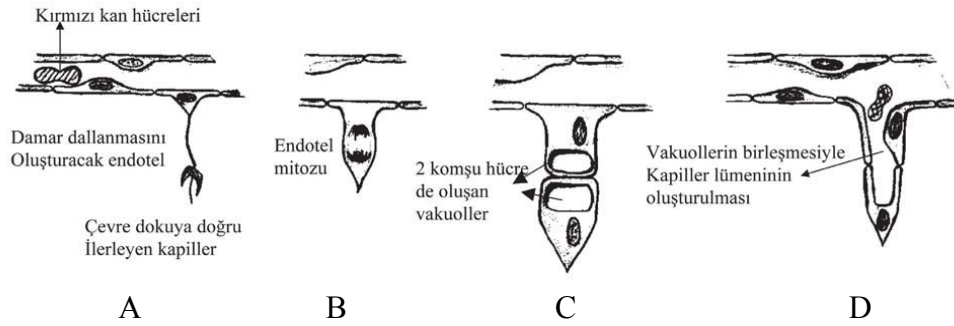
Vertabralı embriyoda kardiyovasküler sistem ilk fonksiyonel olan organdır. Kan damarlarının yapıtaşı olan endotel hücreler ve hemopoetik hücreler primitif mezodermden gelişirler. Embriyogenezde vasküler sistemin gelişiminde iki temel oluşum vardır: vaskülogenez ve angiogenez. Vaskülogenez angioblast olarak adlandırılan mezodermal öncülerden endotel hücrelerin farklılaşmasıyla oluşur. Angiogenez ise proangiogenik ve antiangiogenik faktörlerce kontrol edilen, varolan kan damarlarından tomurcuklanma ile yeni kan damarı oluşumdur. Ekstrasellüler matriks ve bunu çevreleyen hücrelerden salınan pek çok büyüme faktörü, sitokinler ve bunların reseptörleri angiogenezde temel rol oynar. Erişkin insanlardaki vasküler endotel hücreler düşük turnover hızında olmalarına rağmen, yaşamları boyunca yeni kan damarları oluşturacak çoğalma kapasitesine sahiptirler. Yeni damar oluşumu bazal membranın proteolitik enzimler tarafından yıkılması, endotel hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve göçü, tubul oluşumu ve olgunlaşma, damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi basamaklarını içerir.

Fizyolojik angiogenez (embriyogenez, yara iyileşmesi gibi) kontrollü ve sınırlıdır. Doku zedelenmesi gibi bir angiogenik uyarı proteazları aktive ederek damar duvarındaki bazal membranın erimesine yol açar. Bu bölgeden kapiller tomurcuklanma meydana gelir ve endotel hücrelerin migrasyonu başlar. Angiogenik uyarıya doğru yer değiştiren endotel hücreleri tüp şeklinde dizilerek lümen oluştururlar. Bazal membranın tekrar oluşması ile yeni bir damar oluşumu tamamlanmış olur (Şekil 1, 2).

Patolojik angiogenez kontrolsüzdür. Normalde angiogenezde aktivatörler ile inhibitörler arasında denge vardır. Tümör varlığında angiogenez aktivatörlerinin üretimi artarken inhibitörlerin üretimi baskılanır, denge angiogenez lehine bozularak yeni damar yapımı başlatılır. Tümörler angiogenez olmazsa etraf damarlardan difüzyonla beslenip en fazla 0,5–1cm³lük hacme kadar büyüyebilirler. Bu hacimden sonra çoğalmaları ve metastaz yapabilmeleri için angiogenez gereklidir (26). 1960'lara kadar tümör araştırmacıları tümörün büyümesinin damarlardaki dilatasyonla gerçekleştiğine inanırken sonraki yıllarda bunun tümörü besleyen damarlarda büyüme ve dallanma yani angiogenezle mümkün olduğu ortaya konmuştur.



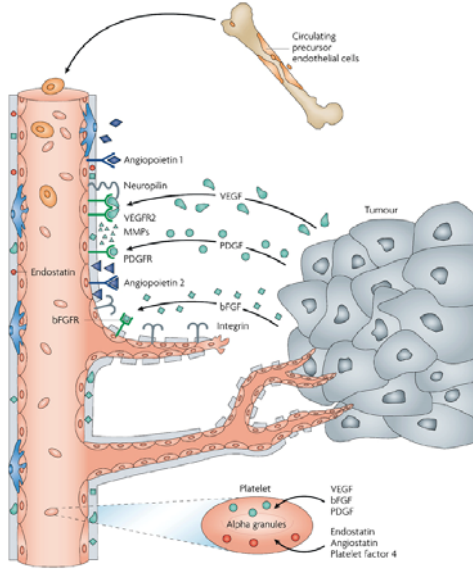
Şekil 1. Vaskülojeniz ve anjiogenez (26)



Şekil 2. Anjiogenezin basamakları: A-Yeni kapilleri oluşturacak endotel hücrelerinin psödopodla tomurcuklanması, B-Endotel proliferasyonu ve DNA replikasyonu aşaması, C-Komşu endotel hücrelerinin vakuollerinin birleşerek tüpsü yapı oluşturmak üzere kanallanması, D-Vakuollerin birleşmesi ve kapiller lümenin oluşması (26).

Bugün için anjiogenezde rol oynayan birçok endojen düzenleyici molekül tespit edilmiştir. Bunlar içinde VEGF, asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü (FGF), angiogenin, proliferin, hepatosit büyüme faktörü, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve trombosit kökenli endotel büyüme faktörü (PDGF) gibi moleküllerin anjiogenik aktiviteleri gösterilmiştir. En çok araştırılan VEGF ve bFGF olup VEGF en temel faktördür. VEGF homodimerik, heparin-binding glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır. VEGF-A, B, C, D, E, ya da aminoasit sayılarına göre VEGF-121, VEGF-165, VEGF-189, VEGF-206 ve

VEGF-145 gibi isoformları bulunmaktadır. VEGF biyolojik aktivitesini üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. VEGF reseptörlerinin aktivasyonu fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve guanozin trifosfataz aktivatör proteinleri gibi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonunu sağlar (27). Angiogenezi ile ilişkisi saptanmış moleküller Tablo 5'te, bu faktörlerin etki mekanizmaları Tablo 6'da ve Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Angiogenezi de rol alan faktörler (28)

Tablo 5. Angiogenezi de rol alan faktörler (27)

Pro-angiogenik Faktörler	Anti-angiogenik faktörler
VEGF	Trombospondin-1 ve -2
bFGF	Endostatin
TGF- α ve β	Angiostatin
PDGF	Interferon- α , - β
HGF	IL -12
EGF'ler	Platelet Faktör- 4 fragmanı
Plasental büyüme faktörü	Angiopoietin-2
Tissue Factor	Human makrofaj metalloelastaz
IL-6 ve IL-8	TIMP 1 ve 2
Angiogenin	Vasostatin
Angiopoietin-1	Antitrombin-III fragmanı
Siklooksijenaz – 2 Nitrik Oksit	

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; **bFGF**: basic Fibroblast Growth Factor; **TGF**: Transforming Growth Factor; **HGF**: Hepatocyte Growth Factor; **EGF**: Epidermal Growth Factor; **IL**: Interleukin; **TIMP**: Tissue inhibitor of metallaoproteinase-1.

Tablo 6. Önemli angiogenik faktörler ve etki mekanizmaları (27)

Faktör	Etki Mekanizması
Vascular Endothelial Growth Factor	Endotelial mitojen, Survival faktör, Permeabilite indükleyici.
Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF / FGF-2)	Endotelial mitojen, Angiogenez indükleyici, Survival faktör.
FGF-1, FGF-3, FGF-4	Endotelial mitojen, Angiogenez indükleyici.
Transforming Growth Factor - α	Endotelial mitojen, Angiogenez indükleyici, VEGF ekspresyonu indükleyici.
Epidermal Growth Factor	Zayıf endotelial mitojen, VEGF ekspresyonu indükleyici.
Hepatocyte Growth Factor / Scatter Factor	Endotelial mitojen, Angiogenez indükleyici.
Transforming Growth Factor - β	Endotelial büyüme inhibisyonu, Angiogenez indükleyici, VEGF ekspresyonu indükleyici.
Tumor Necrosis Factor - α	Endotelial mitojen, Angiogenez indükleyici, VEGF ekspresyonu indükleyici.
Platelet Derived Growth Factor	Endotelial mitojen, Endotelial motilite faktörü, Angiogenez indükleyici.

bFGF: basic Fibroblast Growth Factor; **FGF**: Fibroblast Growth Factor; **VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

ANGİOPOİETİNLER

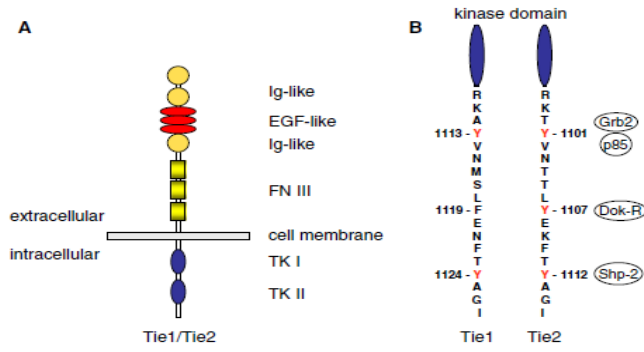
Angiogenezde diğer reseptör tirozin kinaz üyesi endotele özgü Tie “tyrosine kinase with immunoglobulin and epidermal growth factor homology” reseptör ailesidir. Tie1 ve Tie2 reseptörleri endotel hücreleri üzerinde bulunur ve embriyonik vasküler yapının oluşumu için gereklidirler (29). Bu reseptörlerin ligandı olan angiopoietin ailesine ait dört üye tanımlanmıştır, Angiopoietin-1,2,3,4. Angiopoietinler yaklaşık 75kDa ağırlığında dimerik glikoproteinlerdir. Ang-1 8q22, Ang-2 8q23 kromozomunda kodlanır. Her iki molekülün yapısında dizilimin yaklaşık %60’ı aynıdır (30).

Angiopoietin ailesinin keşfedilen ilk üyesi Ang-1’dir. Tie2 reseptörünün fizyolojik ligandıdır. Düz kas hücrelerinden ve diğer perivasküler hücrelerden sekrete edilir, endotel üzerindeki Tie2 reseptörüne bağlanınca fosfatidil inositol 3 kinaz’ın p85 subüniti fosforile olur. Embriyogenezde myokarda, yetişkinde tümör hücrelerinde ve beyindeki nöronlarda da sekrete edildiği gösterilmiştir. Ang-1’in 4 farklı varyantı mevcuttur, bunlardan 2 tanesi reseptöre bağlanır ve otofosforile eder (diğerleri reseptöre bağlanır ancak otofosforile etmez). Gelişen endoteliuma perisitlerin ve vasküler düz kas hücrelerinin katılımını, kan damarlarının olgunlaşmasını sağlar. Bu şekilde endotel geçirgenliğini azaltıcı ve VEGF’nin angiogenik etkilerine karşı durucu özellik gösterir.

Ailenin ikinci üyesi olan Ang-2, Ang-1’in doğal antagonistidir, yetişkin insanda damar remodeling bölgelerinde salınır. Ang-1’e doğru olan endotel hücre kemotaksisini bloke eder, kan damarlarını destabilize eder, düz kas hücre tutunmasında ve matriksin gevşetilmesinde

rol alır. Bununla birlikte Ang-2'nin angiogenez üzerinde iki rolünün olduğu saptanmıştır. Ortamda VEGF varlığında agonist etki göstermekte ve angiogenezi uyarmakta, VEGF yokluğunda ise antagonist etki göstermekte ve damar regresyonuna neden olmaktadır. Dolayısıyla Ang-2 ve VEGF kararlı ve fonksiyonel bir mikrodamar oluşumu için birlikte ve sinerjistik etki etmelidir. Hipoksi ve VEGF endotel hücrelerinde Ang-2 ekspresyonunu uyarır. Ang-2'nin de reseptörü fosforile edemeyen varyantları mevcuttur. Ang-2 endotel hücrelerde, Weibel-Palade cisimcikleri olarak depolanıp sitokin uyarısını takiben hızlıca serbestleştirilir ve Tie2 reseptörüne bağlanarak otokrin etki gösterir. Ang-2 salınımı bazı fizyolojik durumlarda (retina vaskülarizasyonu, ovaryan siklustaki korpus luteumdaki damar regresyonu) ve bazı patolojik durumlarda (tümör endotel hücrelerinde) artar (30).

Angiopietinlere ait reseptörler olan Tie1 ve Tie2 benzer moleküler ağırlıklıdır, lenfatik ve vasküler endotel hücrelerde eksprese edilirler. Bu reseptörlerin intrastoplazmik kısımlarında daha çok olmak üzere yapısal benzerlik söz konusudur (intrastoplazmik parçalarında % 76, ekstrastoplazmik parçalarda % 33). Her iki reseptör de Ig-like ve EGF-like parçaları içerir, tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Ekstrasellüler parçası 3 Ig-like parça, bunların arasına yerleşmiş EGF-like parça, 3 tane de fibronektin tipIII parçası içerir (Şekil 4). Her iki reseptörün intrasellüler parçası otofosforilasyondan sonra farklı moleküllere bağlanabilen kinaz parçası içerir. Ang-1 ve Ang-2 Tie2 reseptörünün aynı bölgesine benzer affinite ile bağlanırlar (30). Tie2 malign melanom hücreleri, tümör hücreleri, endotel prekürsör hücreler ve hemopoetik hücreler gibi endotel hücrelerden eksprese edilir. Küçük damarlar ile karşılaştırıldığında büyük damarların endotel hücrelerinde daha fazla eksprese edilir. Tümör angiogenezinde ekspresyonu artmıştır. Reseptöre Ang-1 bağlandığı zaman otofosforile olur ve intrasellüler sinyali başlatır. Tie2 reseptörü yetersiz olan fare embriyolarında yolk sac pleksusunda ve beyin pleksusunda damar remodeling defektine ve kalp defektlerine bağlı ölüm görülmüştür. Bu farelerde kötü organize olan damarlarda dallanmalarda azalma ve perisit desteğinde yetersizlik saptanmıştır. Tie2 hematopoezde de kritik rol oynamaktadır. Tie2 reseptör fonksiyonunda azalma endotel hücrelerde apoptoza ve bu da hemorajiye neden olur. Bu sonuçlar angiopietin-Tie sisteminin damar remodeling'inde, matürasyonunda ve stabilizasyonunda anahtar rol oynadığını göstermiştir. Tie2'nin mutant olduğu durumlarda da anormal damar yapılanması görülebilir. Venöz malformasyonlu hastalarda Tie2'nin mutant olması nedeni ile endotel proliferasyona bağlı venlerde genişleme görülmüştür (30).



Şekil 4. Angiopoietin reseptörlerinin şematik görüntüsü: A-Genel görünüm, B-İntrasellüler parçaların görüntüsü (30)

Fare deneylerinde Ang-1 yetersizliği ölümlerle sonuçlanmıştır. Ang-1 yetersizliği olan fareler ile Tie2 yetersizliği olan farelerde fenotipik olarak benzerlik bulunmuştur. Bu farelerde endokardiyel ve myokardiyal defektler ve şiddetli vasküler defektlere görülmüştür (32). Tetrasiklin ile uyarılan Ang-1'in myokardiyal fazla salınımı sağlanan farelerde kardiyak hemoraji nedeni ile %90 ölüm görülmüştür. Yaşayan %10'luk grupta kardiyak hipertrofi ve sağ atriumda dilatasyon saptanmıştır. Ang-1'in yetişkin damar yapılıması ve kalp gelişimine etkisi azdır (33,34).

Angiopoietin-2 gen defekti olan farelerde damar bütünlüğünde bozulmayı da içeren şiddetli vasküler defektler görülmüş, endokardda kollaps ve altındaki myometriumdaki ayrılma izlenmiştir. Sistemik Ang-2 fazla ekspresyonu olanlarda fenotip büyük oranda Ang-1 ve Tie2 yetersizliği olanların fenotipi ile benzerlik göstermekte ve bu da Ang-1'in stimüle edici etkisi olduğunu, Tie2 üzerine agonistik olduğu, Ang-2'nin ise Ang-1/Tie sinyali üzerine antagonistik etkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Normalde farelerde gözün lensindeki hyaloid damarlarda doğumdan kısa bir süre sonra regresyon görülürken Ang-2 yetersizliği olanlarda bu görülmemiştir. Bu da Ang-2'nin damar regresyonunda ve remodeling'inde rol aldığını kanıtlamaktadır (35). Bu çalışmalar Ang-2'nin gelişimin erken dönemlerinde vazgeçilebilirken gelişimin sonraki dönemlerinde ve damar remodeling'inde vazgeçilmez olduğunu ortaya koymuştur.

Angiopoietinler ve İnflamasyon

Angiopoietin-1 antiinflamatuvar sitokin olarak etki gösterir. İnflamasyon ve trombozda koagülasyonu sağlayan "tissue factor"ün ekspresyonunu ve hücre yüzeyinde aktive olmasını engeller. VEGF'nin stimüle ettiği endotelial hücre üzerine lökosit adhezyonunu azaltır. Ang-2 proinflamatuvar sitokindir. Ang-2 yetersizliği olan fareler thioglycollate veya S.Aureus ile

oluşturulan peritonitlerde inflamatuvar cevap oluşturamamışlardır. Ang-2 normal seviyesi 1-2ng/ml'dir. Sepsis sırasında yaklaşık 20 kat (30ng/ml) artabilir ve bu durum mortalite ile ilişkili olabilir. Ang-2 seviyesi yaklaşık 20ng/ml ölçülen hastaların %50'den fazlasının öldüğü saptanmıştır (31). Fare korneasındaki anti-Ang-2 tedavisinin VEGF ile indüklenen neovaskülarizasyonu inhibe ettiğinin gösterilmesi de proinflamatuvar olduğunu destekler (30).

Angiopoietinler ve Tümör

Fizyolojik durumlarda zayıf olarak ekprese edilen Ang-2 seviyesi tümör büyümesi gibi durumlarda dramatik olarak artmıştır. Örneğin glioblastom, melanom, mide, kolon, mesane kanserleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, hepatosellüler karsinom gibi kanserlerde önemli düzeyde saptanmıştır (30). Yüksek Ang-2 mRNA ekspresyonunun meme, mide ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde de kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (36-38). Ang-2 VEGF ve bFGF gibi faktörler ile kombine çalışarak tümör neovaskülarizasyonunu indükler. Ang-2 nötralize eden antikolarlarla yapılan çalışmalarda tümör büyümesinde gerileme olduğu gösterilmiştir (30). Ang-1'in tümör angiogenezindeki rolü tartışmalı kalmıştır. Fazla salınımının bazı tümörlerde tümör büyümesini geriletmediği, farelerde gliomlarda ve plazma hücreli tümörlerde tümör büyümesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular Ang-1'in etkisinin tümör hücresinin tipine ve tümörlü dokudaki Ang-2'nin miktarına bağlı olduğunu göstermektedir (39).

ANTIANGİOGENİK TEDAVİLER

Angiogeneizde aktivatörler ile inhibitörler arasında denge vardır. Tümör dokusu gibi hızlı çoğalan hücrelerin bulunduğu ortamda aktivatörler daha baskın olmakta ve denge angiogenez lehine bozulmaktadır. Bu durum kanser tedavisinde angiogenik faktörlerin inhibisyonu, doğal antiangiogenik faktörlerin uygulanması (Endostatin, Angiostatin vb.), endotel hücrelerinin inaktivasyonu, damar ağını hedef alan ajanlar, yeni damarların hücre dışı matriks ile etkileşimini bozacak moleküllerin uygulanması (matriks metalloproteinaz inhibitörleri) stratejilerinin temelini oluşturmuştur. Klinikte kullanılan antiangiogenik ajanlar ile hedef aldıkları mekanizmalar Tablo 7'de gösterilmiştir (27).

Tablo 7. Klinikte kullanılan anti-angiogenik ilaçlar ve etki mekanizmaları (27)

İlaç	Hedef	Klinik Çalışmalar
VEGF' i hedef alan monoklonal antikolarlar		
Bevacizumab	VEGF	Faz I, II, III
VEGF-Trap	VEGF	Faz I
VEGFR-2 yi hedef alan antikolarlar		
IMC-1C 11	VEGFR-2	Faz I
Reseptör tirozin kinaz inhibitörleri		
SU5416	VEGFR-2	Faz I, II, III
SU6668	VEGFR-2, bFGFR, PDGFR	Faz I, II
SU11248	VEGFR-2, PDGFR	
PTK787/ZK22854	VEGFR-1, VEGFR-2	Faz I
ZD6474	VEGFR-2, EGFR	Faz I, II
CP-547,632	VEGFR-2, EGFR, PDGFR	Faz I
Endotel hücre proliferasyonu inhibitörleri		
ABT-510	Endotelyal CD-36	Faz I, II
Angiostatin		Faz I
Endostatin		Faz II
TNP-470	Met-aminopeptidaz, CDK-2	Faz I
Thalidomide	TNF- α oluşumu inhibisyonu	Faz I, II, III
İntegrin Aktivitesinin İnhibisyonu		
Vitaxin	İntegrin $\alpha\beta 3$	Faz I, II
Medi-552	İntegrin $\alpha\beta 3$	Faz I
Cilengitide	İntegrin $\alpha\beta 3$	Faz I
Damar ağını hedef alan ilaçlar		
Combretastatin A4	Endotelyal tubulin	Faz I
AVE8062A	Endotelyal tubulin	Faz I
ZD6126	Endotelyal tubulin	Faz I
DMXAA	TNF- α oluşumunun uyarımı	Faz I

VEGF: Vascular endothelial growth factor; **VEGFR:** Vascular endothelial growth factor reseptörü; **bFGFR:** Basic fibroblast growth factor reseptörü; **PDGFR:** Platelet derive growth factor reseptörü, **EGFR:** Epidermal growth factor reseptörü; **TNF- α :** Tümör nekroze faktör- α ; **CD-36:** Cluster of differantiation 36 (integral membran proteini); **CDK-2:** Cyclin dependent kinase.

Bu tabloda yer almayanlardan AMG 386 ilk angiopoietin antagonisti, yeni bir ilaçtır.

Ekstraselüler matriksi hedef alan tedaviler MMP'ı inhibe ederek invazyon ve metastazı engellerler. Bunlar marimastat/BB2516, prinomasat/AG3340, BMS/275291, BAY 129566, Neovastat/AE-941'dir. Bu sınıflamaların dışında kalan diğer antiangiogenik ilaçlar şunlardır:

- Squalamine: pH değerlerini etkileyerek endotel hücrelerin çoğalmasını engeller (27).
- Celecoxib: Angiogeneizde rol aldığı düşünülen siklooksijenaz-2 inhibitördür (27).
- Temsirolimus (Torisel) ve Everolimus (Afinitor): Fosfoinositol-3 kinaz inhibitörüdür.
- Lenalidomide (Revlimid): İmmunomodülatör, antiangiogeniktir (40).

Sonuç olarak, son yıllarda kanser tedavisi için yapılan araştırmalarda tümör çoğalması ve metastaz mekanizmalarını hedef alan tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Antiaangiogenik tedavi de bu görüşle ortaya atılmış, gerek tek başlarına gerekse mevcut tedavilere ek olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yan etkilerinin klasik ilaçlara göre az olması avantajı ile kanser tedavisinde önemli bir yer bulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışmada Kasım 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Polikliniği'ne over kanseri tanısı ile refere edilip opere edilen, ileri evre olduğu saptanan tüm olgular takibe alındı. FIGO'ya göre evre III ve IV hastalar çalışmaya alındı. Bilgilendirilmiş onamı alınan hastaların preoperatif (preop), postoperatif 3., 6., 12. ay ve takip eden kontrol tarihlerinde plazmada Ang-1 ve Ang-2 düzeylerini "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay" ile saptamak amacı ile "Ethylene Diamine Tetraacetic Acid"li tüplere yaklaşık 4cc kanları alındı. Alınan kanlar aynı gün içinde 10000 rpm'de 10 dakika santrifüje edildikten sonra -20 derecede saklandı. Bazı hastalardan sadece bir, bazı hastalardan yedi numune alınabildi. Takiplerine dış merkezde devam edecek olan hastaların sadece polikliniğimizdeki izlem süreleri takip süresi olarak alındı. Bu hastaların kontrol değerlendirmeleri ilk yıl 3 ay ara ile, sonrasında hastalığın evresine göre belirlenen periyotlarla Ca-125 düzeyleri, spekulum muayenesi, vaginal smear, transvaginal ultrasonografi, BT, akciğer grafisi, gereğinde Pozitron Emisyon Tomografisi ile değerlendirildi. Her hastanın yaşı, preop BT bulguları, preop ve postoperatif Ca-125 (U/ml) düzeyleri, rezidü tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı, asit miktarı, tümörün histolojik tipi ve grade'i, evresi, adjuvan tedavisi, PFS, sağkalım süresi, yapılmışsa SLL bulguları kaydedildi. Toplanmış olan örnekler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda RayBio Human Angiopoietin-1 ve 2 kitleri ile "Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay" yöntemi ile Biotek µ Quant cihazında çalışıldı. Etik Kurul onay yazısı (Ek 1), bilgilendirilmiş onam formu (Ek 2) ve hastaların kişisel bilgi ve Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 değerlerinin seyrini gösteren grafikleri (Ek-3) ekte sunulmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızda Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 için çeyrek değerlerden (%25, %50 ve %75) ve desillerden (%10, %20, %30, %40, %50, %60, %70, %80, %90) oluşan persantiller hesaplandı. Gruplar (nüks olan ve olmayan, ölen ve hayatta kalan) arasında Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında evre, grade, histolojik tip, rezidü tümör büyüklüğü, asit maiktarı, kemoterapi kür sayısı değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 arasındaki ilişkileri incelemeye Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Ca-125'in mortalite ve nüks üzerine olan etkisini incelemek için Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizinde Statistica 7.0 (Seri No: AXF003C775430FAN2) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Yaşları 36-79 (ort. 55,06±11.1) arasında değişen, FIGO'ya göre evre III ve IV olduğu tespit edilen 47 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve patolojik bilgileri (evre, grade, histolojik tip, asit miktarı, rezidü tümör büyüklüğü, aldıkları kemoterapi sayısı, takip süreleri, nüks ya da metastaz gelişenler, ölenler, preop BT bulguları, SLL uygulananlar) Tablo 8'de gösterildi. Bu hastaların hepsine cerrahi tedavi uygulandı. Standart cerrahi tedavide total abdominal histerektomi, bilateral salpingoooferektomi ve omentektomi uygulandı. Frozen pelvis saptanan evre IV olan bir hastada sadece sağ adneksial kitle eksize edilebildi, bu hasta postoperatif 3. ayda öldü. Yine frozen pelvis nedeni ile suboptimal cerrahi uygulanabilen diğer hastamıza postoperatif 19. ayda SLL uygulandı. Bu hastaların opere oldukları tarihte diabet, koroner kalp hastalığı, psöriasis, romatoid artrit hastalıkları mevcut değil idi. Rezidü tümör büyüklüğü her bir hasta için 0, <2 cm ve >2 cm olarak belirtildi. Rezidü tümör 11 (%23,4) hastada 0, 24 (%51,1) hastada <2 cm, 12 (%25,5) hastada >2 cm idi. Operasyon sırasında asit miktarı değerlendirildiğinde hastaların 2'sinde (%4,3) hiç asit izlenmezken hastaların 22'sinde (%46,8) <500 ml, 23'ünde (%48,9) >500 ml asit sıvısı boşaltıldı. Pelvik lenf nodu örnekleme veya disseksiyonu yapılan 34 hastadan ortalama 29±14.6 lenf nodu çıkarıldı, hastaların 22'sinde (%64.7) lenf nodunda tutulum saptandı. Yine paraaortik lenf nodu örnekleme veya disseksiyonu yapılan 20 hastadan ortalama 8.5±7.8 adet lenf nodu çıkarıldı, hastaların 5'inde (%25) lenf nodunda tutulum saptandı.

Tablo 8. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

DEĞİŞKEN	Hasta Sayısı (n)	Hasta Sayısı (%)	
Yaş	≤53	24	51.1
	>53	23	48.9
Evre	III	37	78.7
	IV	10	21.3
Grade	I	6	12.8
	II	10	21.3
	III	31	66
Histolojik Tip	Seröz	33	70.2
	Müsinöz	1	2.1
	Brenner	4	8.5
	Endometrioid tip	3	6.4
	İndiferansiye	3	6.4
	Clear cell	1	2.1
	Seröz+ Brenner	1	2.1
	Küçük hücreli Nöroendokrin tip	1	2.1
Asit	Yok	2	4.3
	<500 ml	22	46.8
	>500 ml	23	48.9
Rezidü Tümör	Yok	11	23.4
	<2 cm	24	51.1
	>2cm	12	25.5
Preop Ca-125	≤35 U/ml	4	8.5
	>35 U/ml	43	91.5
BT Bulgusu	Yok	5	10.6
	Kitle var	34	72.3
	Kitle Dışında Bulgu	8	17
	(Peritonitis Karsinomatosa, Omental Kek)		
Kemoterapi	Neoadjuvan+ Adjuvan	1	2.1
	6 kür adjuvan	22	46.8
	>6 kür adjuvan	18	38.3
	Al(a)mayan	9	12.7
SLL	Uygulanan	6	12.8
	Uygulanmayan	41	87.2
Nüks	Gelişen	18	38.3
	Gelişmeyen	29	61.7
Status	Ölen	11	23.4
	Hayatta kalan	36	76.6
PLND	Yapılan	34	72.3
	Tutulum var	22	46.8
	Tutulum yok	12	25.5
	Yapılmayan	13	27.7
PrLND	Yapılan	20	42.5
	Tutulum var	5	10.6
	Tutulum yok	15	31.9
	Yapılmayan	27	57.5

PLND: Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu; PrLND: Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu.

Sağkalım primer cerrahi tedaviden hastanın ölümüne kadar geçen süre olarak hesaplandı. Primer cerrahiden nüks veya metastaz gelişimine kadar geçen süre PFS olarak belirlendi. Sağkalım ve PFS süresi ay olarak belirtildi. Sağkalım ölen 11 hastada ortalama $17,7 \pm 19,2$ ay (1-49 ay), PFS ortalama $12,6 \pm 8,2$ ay (1-29 ay) idi. Hastaların takip süresi 1-56 ay (ortalama 20,68) idi. 47 hastanın 34'ünde (%72,3) preop BT'de ovarial kitle saptandı. Geriye kalan 8 (%17) hastada kitle dışında omental kek, peritonitis karsinomatosa gibi bulgular saptanırken 5 (%10,6) hastada hiç bulgu izlenmedi. Preop Ca-125 düzeyi sadece 3 hastada <35 U/ml, diğerlerinde >35 U/ml idi. Tüm hastalar evre III ve IV idi. 47 hastanın 37'si (%78,7) evre III, 10'u (%21,3) evre IV idi. Yine bu hastaların 6'sı (%12,8) grade I, 10'u (%21,3) grade II, 31'i (%66) grade III idi. Tümör tiplerine bakacak olursak 33 (%70,2) hastanın seröz, 4 (%8,5) hastanın brenner, 3 (%6,4) hastanın endometrioid tip adenokarsinom, 3 (%6,4) hastanın indifferansiyel karsinom, 1 (%2,1) hastanın müsinöz, 1 (%2,1) hastanın clear cell, 1 (%2,1) hastanın seröz+brenner, 1 (%2,1) hastanın da küçük hücreli nöroendokrin tümör idi. 47 hastadan 2 tanesinde over dışında endometriumda ve servikste de tümör vardı, çift primer kabul edildi. Her hasta postoperatif 6 kür platin bazlı kemoterapi aldı. 22 (%46,8) hasta sadece 6 kür, 18 (%38,3) hasta adjuvan kemoterapi dışında nüks gelişmesi nedeni ile ek kemoterapi aldı. 1 (%2,1) hasta postoperatif ilk kontrolüne 10. ayda geldiği için adjuvan kemoterapi almamış olarak kabul edildi, bu hastada geldiği dönemde nüks saptandı ve kemoterapisi başlandı. 2 (%2,1) hasta, metastazları nedeni ile hastanemiz onkoloji konseyi kararınca preop dönemde de 1-3 kür kemoterapi aldı. Bunlardan birinde ilk kürden sonra ileus gelişti, opere edildi. Bu nedenle istatistiksel analizde bu grupta 1 hasta gösterildi. 5 (%10,6) hasta ise ilk 6 kürünü tamamlayamadan öldü. 11 (%23,4) hasta çalışmanın yapıldığı süre içinde öldü. Bu hastalardan birinde postoperatif 1. ayda pulmoner emboli saptandı, tedavi edildi, hasta 2. ayda embolisi tedavi edildikten sonra öldü. 18 (%38,3) hastada nüks gelişti, 6 (%12,8) hastaya SLL uygulandı, tüm SLL'ler pozitif olarak değerlendirildi.

Biz çalışmamızın başında Ang-1 ve Ang-2 için bazal değerlere sahip değildik. Ang-1 düzeyi için hastalarımızda literatür bilgilerine göre artmış ya da azalmış değerler olabileceğini düşünüyor, Ang-2 düzeyinde ise artış bekliyorduk. Bu beklentilerimiz önceki çalışmaların sonuçlarına dayanıyordu. Bazı hastalarımızdan 6-7 örnek alabilmişken bazı hastalarımıza ait sadece 1 örneğe sahip idik. Ang-1 ve Ang-2 için elimizdeki örneklerden bir "cut off" değer belirlemeyi hedeflemiştik. Ancak her hasta nüks, metastaz açısından aynı dönemde olmadığından ve hasta başına düşen örnek sayısı dengesiz olduğundan elimizdeki verilerden bunu elde etmenin doğru sonuç vermeyeceğini düşündük. Çalışmaya aldığımız plazmalar

elimizdeki mevcut şartlarda yani -20 derecede saklanabildi. Çalışmamızın sonucunda bazı değerlerimizin 0 (sıfır) olmasını plazma kalitesine, uygun olmayan şartlara bağladık. Bu değerleri de çalışmamıza dahil ettik. Hedefimiz prognoza katkıyı belirlemek olduğundan çok sayıda örnek alabildiğimiz hastaların nüks ya da metastaz gelişen dönemlerine, nüks ya da metastaz olmayan hastaların ise aldığımız ilk döneme ait olan örneklerini çalışmaya dahil ettik. Böylece her hasta için sadece 1 değeri çalışmaya aldık. Ca-125, Ang-1, Ang-2 için bulduğumuz ortalama, minimum ve maksimum değerler, persantillere göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların yaş, Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 değerlerinin persantillere göre dağılımı

	Yaş (yıl)	Ca-125 (U/ml)	Ang-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)
Mean	55.06	658	7556.3	7596.5
Minimum	36	6	0	1900
Median	53	42.3	4284	6696
Maksimum	79	5230	18000	21014
Persantiller				
10	39.6	10.4	274	2988.6
20	46	12.1	964.4	3637.4
25	47	13.7	1447	3822
30	47.8	17.4	1752	4378.4
40	50.2	38.8	2589.6	5914
50	53	42.3	4284	6696
60	56.8	288.2	7451.2	7857.4
70	60	362.8	12368.2	8610.2
75	65	500	17592	9687
80	66.4	777	18000	10485.8
90	72.4	2215.2	18000	14317.2

Nüks ya da metastaz gelişmeyen grupta Ang-1 düzeyleri 0-18000 (ortalama 8238,3±7343) pg/ml iken Ang-2 düzeyleri 1900-18269 (ort.7996,4±4519.6) pg/ml saptandı. Bu grupta Ca-125 düzeyi 6-5230 (ort. 903,9±1639.6-median: 40.9) U/ml idi. Nüks ya da metastaz gelişen grupta ise Ang-1 düzeyleri 325-18000 (ort. 6457,5±7038.7) pg/ml, Ang-2 düzeyleri 2891-21014 (ort. 6952,3±4455.9) pg/ml, Ca-125 düzeyleri 11-1363 (ort. 262,7±396.3- median:58.6) U/ml idi. Nüks ya da metastaz gelişen grupta daha yüksek olmasını beklediğimiz Ang-1 ve Ang-2 düzeylerini daha düşük bulduk. Nüks ya da metastaz gelişen grupta Ca-125 için ortalama değer daha düşük bulunurken median değer daha yüksek saptandı. ölen ve hayatta kalan hastaların Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri karşılaştırıldığında Ca-125 düzeyleri sırasıyla 12-5049 (ort. 1546,6±2012.8) U/ml ve 6-5230 (ort. 381,4±934.4) U/ml, Ang-1 düzeyleri 325-18000 (ort. 9181,09±7660) pg/ml ve 0-18000 (ort. 6372,19±6539.5) pg/ml, Ang-2 düzeyleri ise 1900-18000 (ort. 10264,64±5068.8) pg/ml ve 2510-21014 (ort. 6753,44±4128.4) pg/ml saptandı. Nüks gelişen grupta Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$), Ölen hastalarda Ca-125 ve Ang-2 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek ($p=0.016$, $p=0.024$) iken, Ang-1 düzeyleri de daha yüksek olmakla birlikte arada anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Nüks gelişen ve gelişmeyen hastalar ile ölen ve hayatta kalan hastalar için klinik ve patolojik özelliklerin nüks gelişimi ve ölüm üzerine etkili olup olmadıkları değerlendirildi (Tablo 10 ve 11). Belirtilen değerlerin nüks gelişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sadece ek kemoterapi alan grupta nüks ve ölüm oranlarının daha yüksek olması ($p<0.001$) ile rezidü tümör büyüklüğü ($p=0.017$), asit miktarı ($p=0.043$) ve pelvik lenf nodlarında tutulum olması ile ($p=0.13$) ölüm oranının artış göstermesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 10. Nüks gelişen ve gelişmeyen grupta hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Nüks (+) (n=18)	Nüks (-) (n=29)	P
Ca-125 (U/ml)	262.7±396.3 58.6 (11-1363)***	903.9±1639.7 40.9 (6-5230)***	0.878*
Ang-1 (pg/ml)	6457.5±7038.7 2883.5 (325-18000)***	8238.3±7343.04 4970 (0-18000)***	0.495*
Ang-2 (pg/ml)	6952.3±4455.9 6311 (2891-21014)***	7996.4±4519.6 6696 (1900-18269)***	0.418*
Yaş			
≤53	8 (44.4)	16 (55.2)	0.556**
>53	10 (55.6)	13 (44.8)	
Evre			
III	12 (66.7)	25 (86.2)	0.150**
IV	6 (33.3)	4 (13.8)	
Grade			
I	1 (5.6)	5 (17.2)	0.503**
II	4 (22.2)	6 (20.7)	
III	13 (72.2)	18 (62.1)	
Histolojik Tip			
Seröz	12 (66.7)	21 (72.4)	0.250**
Müsinöz	0 (0)	1 (3.4)	
Brenner	0 (0)	4 (13.8)	
Endometrioid	1 (5.6)	2 (6.9)	
İndiferansiye	2 (11.1)	1 (3.4)	
Clear Cell	1 (5.6)	0 (0)	
Seröz+Brenner	1 (5.6)	0 (0)	
Küçük Hücreli Nöroendokrin	1 (5.6)	0 (0)	
Rezidü Tümör			
Yok	2 (11.1)	9 (31)	0.260**
<2 cm	10 (55.6)	14 (48.3)	
>2 cm	6 (33.3)	6 (20.7)	
Asit			
Yok	1 (5.6)	2 (3.4)	0,924**
<500 ml	8 (44.4)	1 (48.3)	
>500 ml	9 (50)	14 (48.3)	
Kemoterapi			
Neoadjuvan+Adjuvan	1 (5.6)	0 (0)	<0.001**
6 kür Adjuvan	1 (5.6)	21 (72.4)	
>6 kür Adjuvan	16 (88.9)	2 (6.9)	
Al(a)mayan	0 (0)	6 (20.6)	
PLND			
Yapılan	13 (72.2)	21 (72.4)	1.000**
Yapılmayan	5 (27.8)	8 (27.6)	
PLND			
Tutulmuş var	8 (61.5)	14 (66.7)	1.000**
Tutulmuş yok	5 (38.5)	7 (33.3)	
PrLND			
Yapılan	6 (33.3)	14 (48.3)	0.374**
Yapılmayan	12 (66.7)	15 (51.7)	
PrLND			
Tutulmuş var	1 (16.7)	4 (28.6)	1.000**
Tutulmuş yok	5 (83.3)	10 (71.4)	

Ortalama±std.sapma; *** Median (minimum – maksimum);n (%);

* Mann Whitney U test; ** Ki-kare testi.

Tablo 11. Ölen ve hayatta kalan hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Ölüm (+) (n=11)	Ölüm (-) (n=36)	P
Ca-125 (U/ml)	1546.6±2012.8 500 (12-5049)***	381.4±934.4 39 (6-5230)***	0.016*
Ang-1 (pg/ml)	9181.09±7660.3 4923 (325-18000)***	6372.1±6539.5 3463.5 (0-18000)***	0.207*
Ang-2 (pg/ml)	10264.6±5068.8 10401 (1900-18000)***	6753.4±4128.4 5977 (2513-21014)***	0.024*
Yaş			
≤53	3 (27.3)	21 (58.3)	0.093**
>53	8 (72.7)	15 (41.7)	
Evre			
III	8 (72.7)	29 (80.6)	0.679**
IV	3 (27.8)	7 (19.4)	
Grade			
I	2 (18.2)	4 (11.1)	0.652**
II	3 (27.3)	7 (19.4)	
III	6 (54.5)	25 (69.4)	
Histolojik tip			0.322**
Seröz	10 (90.9)	23 (63.9)	
Müsinöz	0	1 (2.8)	
Brenner	0	4 (11.1)	
Endometrioid	0	3 (8.3)	
İndiferansiye	0	3 (8.3)	
Clear Cell	0	1 (2.8)	
Seröz+ Brenner	0	1 (2.8)	
Küçük Hücreli Nöroendokrin	1 (2.1)	0	
Rezidü			
Yok	0	11 (30.6)	0.017**
<2 cm	5 (45.5)	19 (52.8)	
>2 cm	6 (55.5)	6 (16.7)	
Asit			
Yok	0	2 (5.6)	0.043**
<500 ml	2 (18.2)	20 (55.6)	
>500 ml	9 (81.8)	14 (38.9)	
Kemoterapi			<0.001**
Neoadjuvan+Adjuvan	0	1 (2.8)	
6 kür Adjuvan	1 (9.1)	21 (58.3)	
>6 kür Adjuvan	5 (45.5)	13 (36.1)	
Al(a)mayan	5 (45.5)	1 (2.8)	
PLND Yapılan	9 (81.8)	25 (69.4)	0.702**
Yapılmayan	2 (18.2)	11 (30.6)	
PLND Tutulum var	9 (100)	13 (52)	0.013**
Tutulum yok	0	12 (48)	
PrLND Yapılan	4 (36.4)	16 (44.4)	0.737**
Yapılmayan	7 (63.6)	20 (55.6)	
PrLND Tutulum var	2 (50)	3 (18.8)	0.249**
Tutulum yok	2 (50)	13 (81.3)	

Ortalama±std.sapma; ***Median (minimum – maksimum);n (%);

* Mann Whitney U test; ** Ki-kare testi.

Gruplar arasında Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri Tablo 12’de bir arada gösterildi.

Tablo 12. Ölen ve hayatta kalan, nüks gelişen ve gelişmeyen tüm hastaların Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri

	Ca-125 (U/ml)		Ang-1 (pg/ml)		Ang-2 (pg/ml)	
	Mean	Median	Mean	Median	Mean	Median
ToplamHasta (n=47)	658	42.3	7556.3	4284	7596.5	6696
Nüks Olan (n=18)	262.7	58.6	6457.5	2883.5	6952.3	6311
Olmayan (n=29)	903	40.9	8238	4970	7996	6696
Ölen (n=11)	1546.6	500	9181.1	4923	10264.6	6753.4
Hayatta Kalan (n=36)	381.4	39	6372.1	1089.9	6753.4	5977

Hastalarımızın median yaşı 53 olduğundan, yaşın etkisini değerlendirmek üzere hastalar ≤ 53 ve >53 yaş olarak gruplandırıldı. Hastaların 24’ü (%51.19) ≤ 53 yaş, 23’ü (%48.9) >53 yaş idi. Her iki grup nüks gelişimi ve sağkalım açısından incelendiğinde ≤ 53 yaş grubunda nüks gelişimi %44.4 ,ölüm oranı %27.3 iken, >53 yaş grubunda sırası ile %55.6 ve %72.7 bulundu. >53 yaş olan hastalarda ölüm oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.093$), nüks gelişimi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$).

Preoperatif BT’de ovarial kitle saptanan hastalarda nüks oranı %44.1 iken kitle dışı bulgusu (omental kek, peritonitis karsinomatosa) olan hastalarda nüks oranı %33.3, hiç bulgusu olmayanlarda nüks oranı %14.3 bulundu. Kitle varlığında nüksün fazla görülmesi sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında ölüm oranları da sırası ile %23.5, %0 ve %42.9 bulundu. Kitle varlığında nüks oranı artarken ölüm oranında artış görülmedi.

Nüks olan 18 hastanın 12’si (%66,7) evre III, 6’sı (%33,3) evre IV idi. Nüks olmayan 29 hastanın ise 25’i (%86,2) evre III, 4’ü (%13,8) evre IV idi. Toplamda evre III olan hastaların %32,4’ünde, evre IV olan hastaların ise % 60’ında nüks gelişti. Nüks oranı evre ile birlikte artış gösterdi. Ölüm oranlarına bakılacak olursa evre III hastaların %21,6’sının, evre IV hastaların %30’unun öldüğü görüldü. Yani evre arttıkça ölüm oranının da arttığı görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Nüks olan gruptaki hastaların %5,6'sı grade I, %22,2'si grade II, %72,2'si grade III idi. Ölen hastaların ise %18,2'si grade I, %27,3'ü grade II, %54,5'i grade III idi. Yani grade arttıkça nüks ve ölüm oranlarının da arttığı görüldü. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Nüks olan hastaların histolojik tipleri %66,7'sinde seröz karsinom, %11,1'inde indiferansiye karsinom, %5,6'sında endometrioid tip adenokarsinom, %5,6'sında clear cell karsinom, %5,6'sında seröz+ brenner karsinom idi. Ölen hastaların ise %90,9'u seröz karsinom, %9,1'e karşılık gelen 1 hastada küçük hücreli nöroendokrin tümör idi, bu hasta aynı zamanda over ve servikte çift primer saptanan tümöre sahip idi.

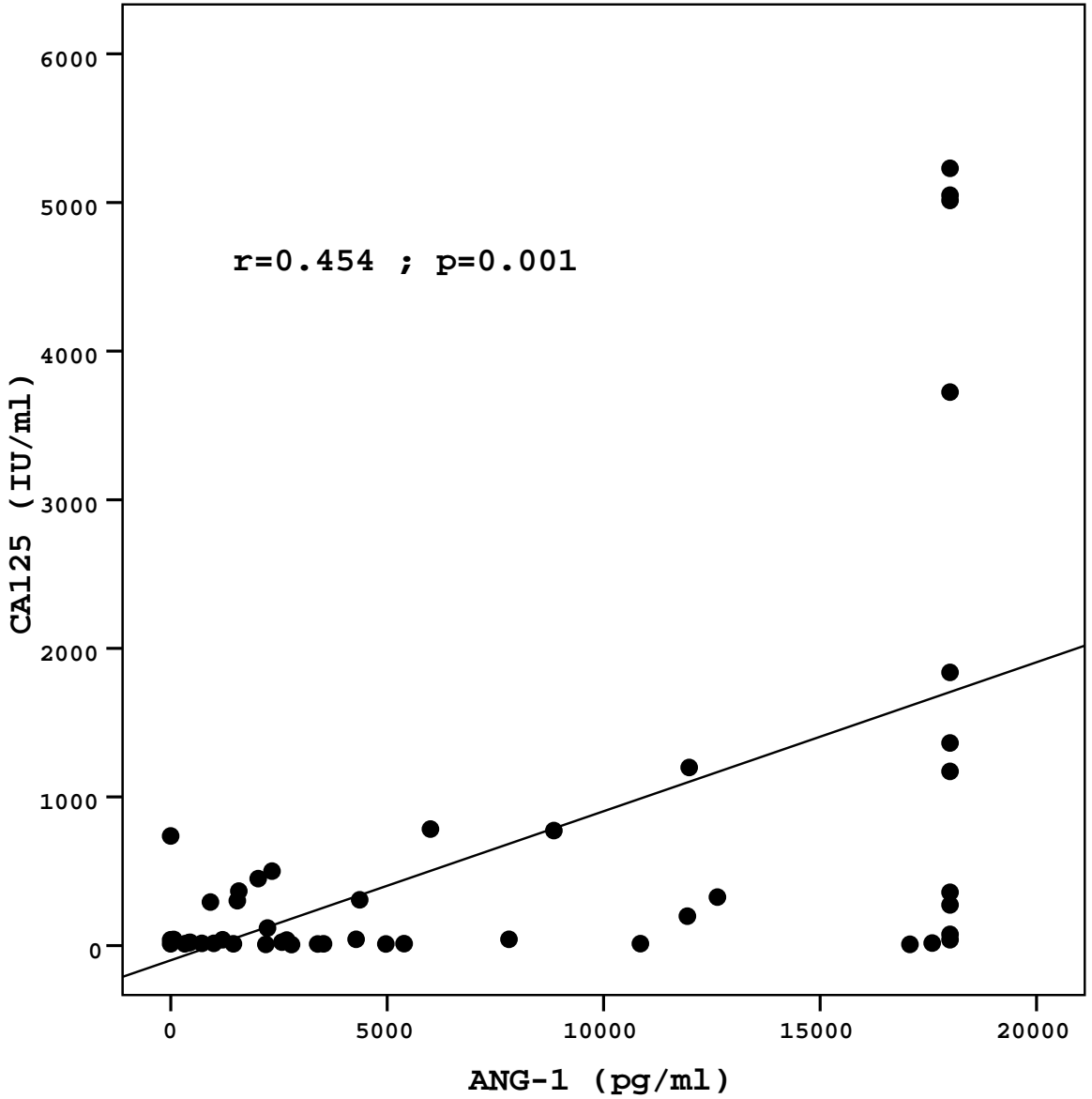
Nüks olan hastaların %11,1'inde rezidü 0, %55,6'sında rezidü <2 cm, %33,3'ünde rezidü >2cm idi. Nüks gelişme oranları rezidüsü 0, <2 cm ve >2 cm olan gruplarda sırası ile %18,2, %41,7 ve %50 idi. Rezidü arttıkça nüks oranı artmakta idi. Rezidüsü 0 olan grupta hiç ölüm görülmezken rezidüsü <2 cm ve >2 cm olan gruplarda ölüm oranları sırası ile %20,8 ve %50 idi. Yani nükste olduğu gibi rezidü miktarı arttıkça ölüm oranının da arttığı görüldü. Rezidü tümör büyüklüğü ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p>0.05$) ölüm oranlarına etkisi anlamlı bulundu ($p=0.017$).

Asit miktarının etkisine bakıldığında asit olmayan grupta, asit miktarı <500 ml ve >500 ml olan gruplarda nüks oranları sırası ile %50, %36,4 ve %39,1 olarak saptandı. Ölüm oranları da sırası ile %0, % 9.1 ve %39.1 saptandı. Asit miktarı ile nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0.05$) asit miktarı arttıkça ölüm oranının arttığı saptandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.043$).

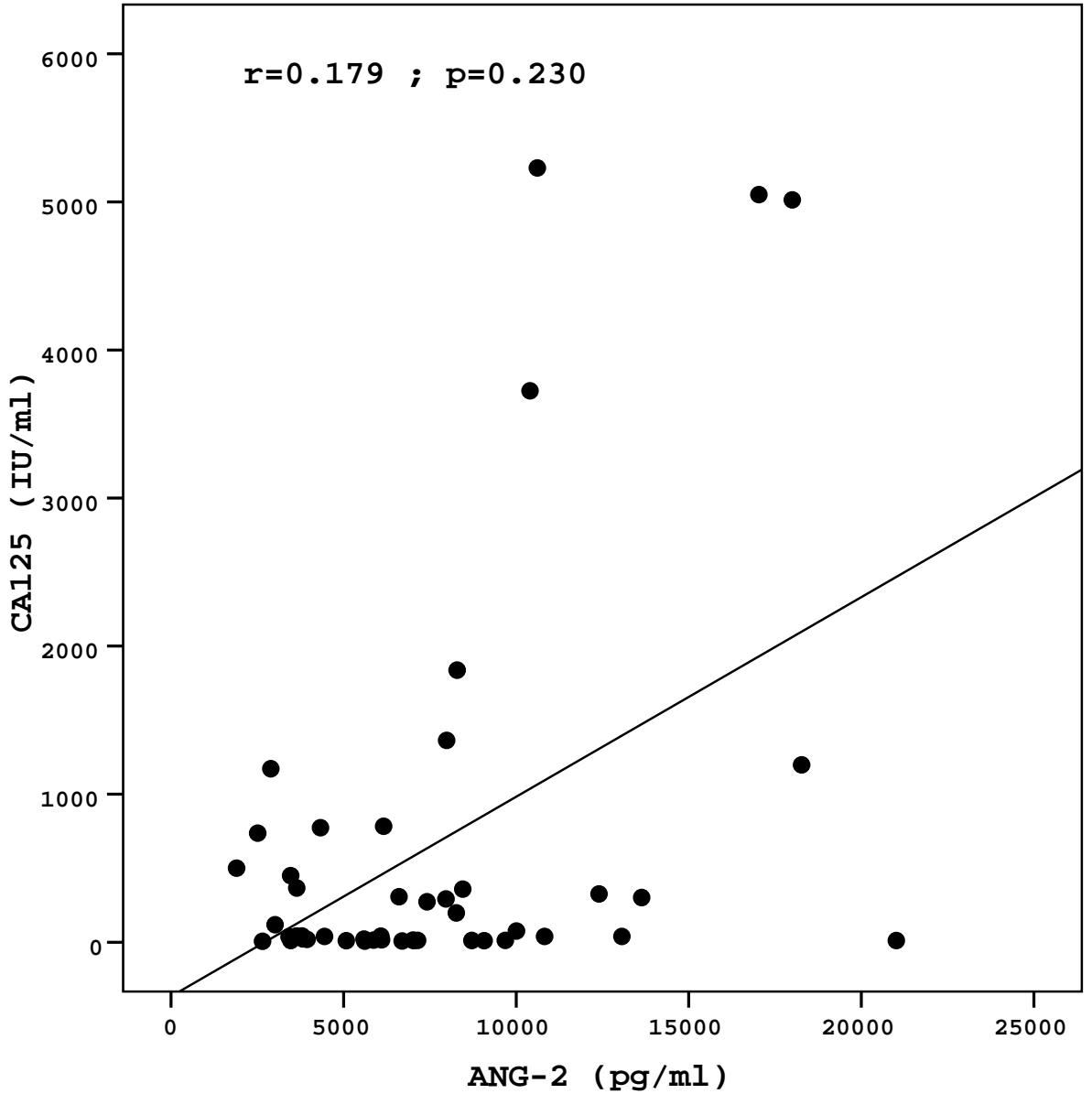
Adjuvan kemoterapi dışında ek olarak kemoterapi alan grupta nüks ve ölüm oranlarının (%88,9 ve %45,5) sadece 6 kür kemoterapi alanlardan (%4,5 ve %9,1) daha fazla olduğu istatistiksel olarak da gösterildi ($p<0.001$, $p=0.001$).

Nüks gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında pelvik veya paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılanlar ile yapılmayanlar arasında ve lenf nodu tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$). Bu anlamsızlık sayıların az olmasına bağlandı. Ölen ve hayatta kalan hastalar arasında pelvik veya paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılanlar ile yapılmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$). Yine bu iki grup arasında paraaortik lenf nodu tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$) pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda ölüm oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.013$).

Çalıştığımız belirteçlerden Ca-125 düzeyi ile Ang-1 arasında ($p=0,001$) ve Ang-1 ile Ang-2 arasında ($p=0,003$) korelasyon olduğu, Ca-125 ile Ang-2 arasında ($p>0,05$) korelasyon olmadığı saptandı (Şekil 5,6,7). Bu istatistiksel verilere rağmen Ca-125 ile Ang-1 arasında korelasyon olduğuna ve Ang-1'in de Ang-2 ile korele olduğuna göre Ca-125 ile Ang-2 arasında da korelasyon olması gerektiğinden bu istatistiksel anlamsızlığı da çalışmamızın kısıtlılığına bağlıyoruz.

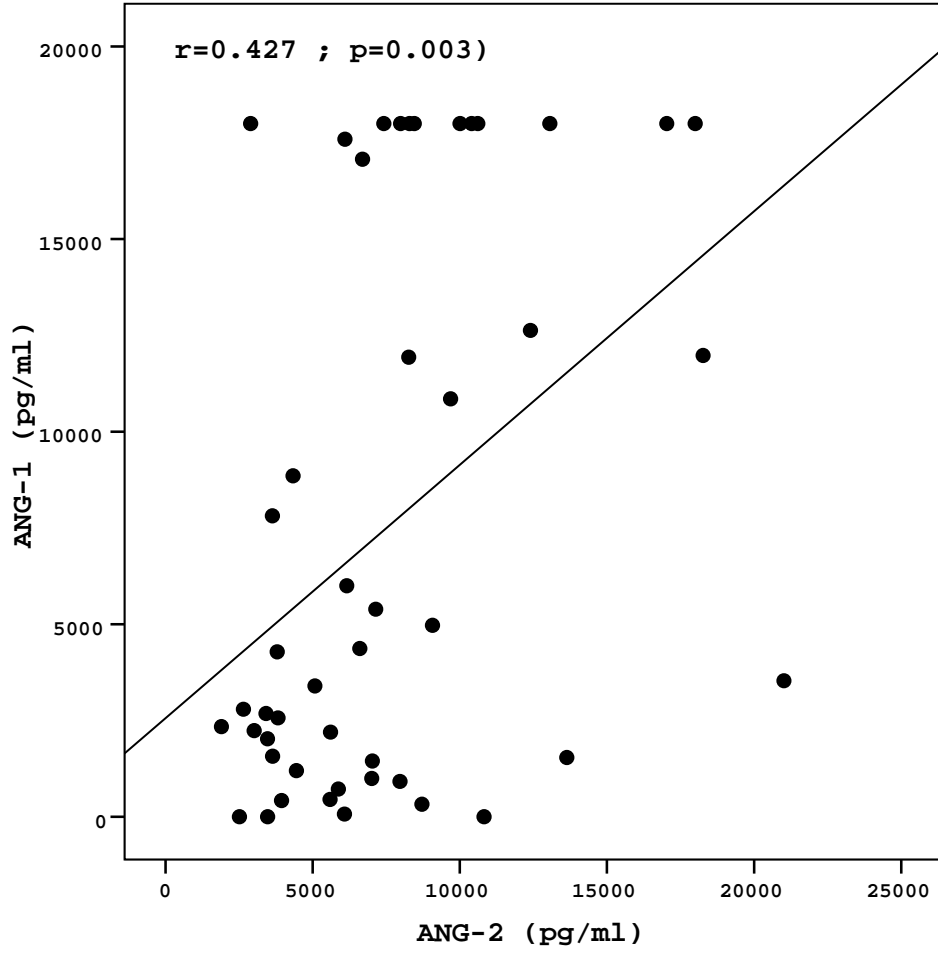


Şekil 5. Ca-125 ile Angiopoietin-1 arasındaki korelasyonu gösteren grafik



Şekil 6. Ca-125 ile Angipoietin-2 arasındaki korelasyonu gösteren grafik

Sağkalım ile Ca-125 düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında preop Ca-125 <35 U/ml saptanan grupta ortalama sağkalım süresi 46,4 ay iken, Ca-125 >35 U/ml saptanan grupta sağkalım süresi 37,1 ay bulundu ($p=0,98$). Benzer olarak nüks saptanan grupta Ca-125 <35 U/ml olanlarda PFS ortalama 42 ay iken, Ca-125 >35 U/ml olanlarda PFS ortalama 32,9 ay bulundu ($p=0,94$). Şekil 9 ve 10'da bu ilişkiler gösterildi. Klinik olarak anlamlı görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.



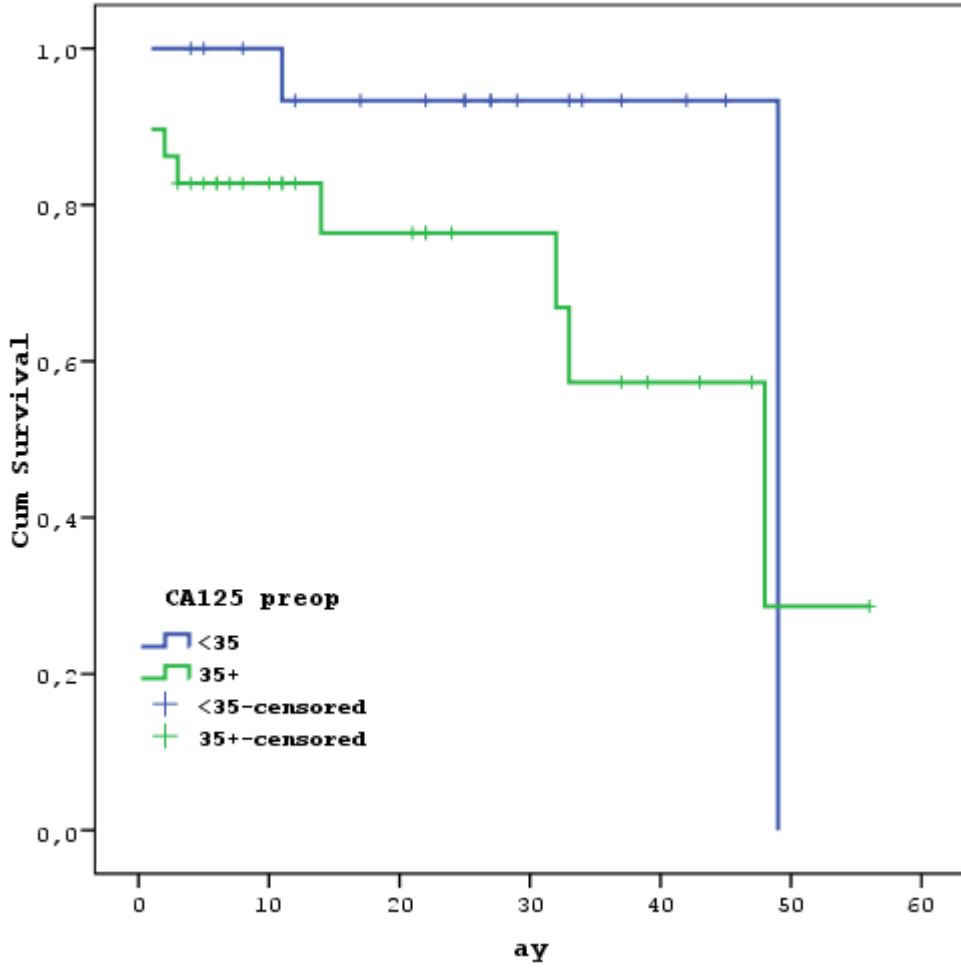
Şekil 7. Angiotensin-1 ve Angiotensin-2 arasındaki korelasyonu gösteren grafik

Ölen hastaların preop Ca-125 değerlerinin sağkalım ile ilişkisine baktığımızda Ca-125 düzeyinin ≤ 35 U/ml olması ile >35 U/ml olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın klinik olarak farklılık olduğunu gördük (Tablo 13 ve Şekil 8)

Tablo 13. Ölen hastaların preoperatif Ca-125 düzeyleri ile sağkalım süresi arasındaki ilişki

Ca-125 (U/ml)	Ortalama Sağkalım Süresi (ay)	Median Sağkalım Süresi (ay)	p*
≤ 35 (n=2 hasta)	46.4	49	0.098
>35 (n=9 hasta)	37.1	48	

p*:Kaplan-Meier



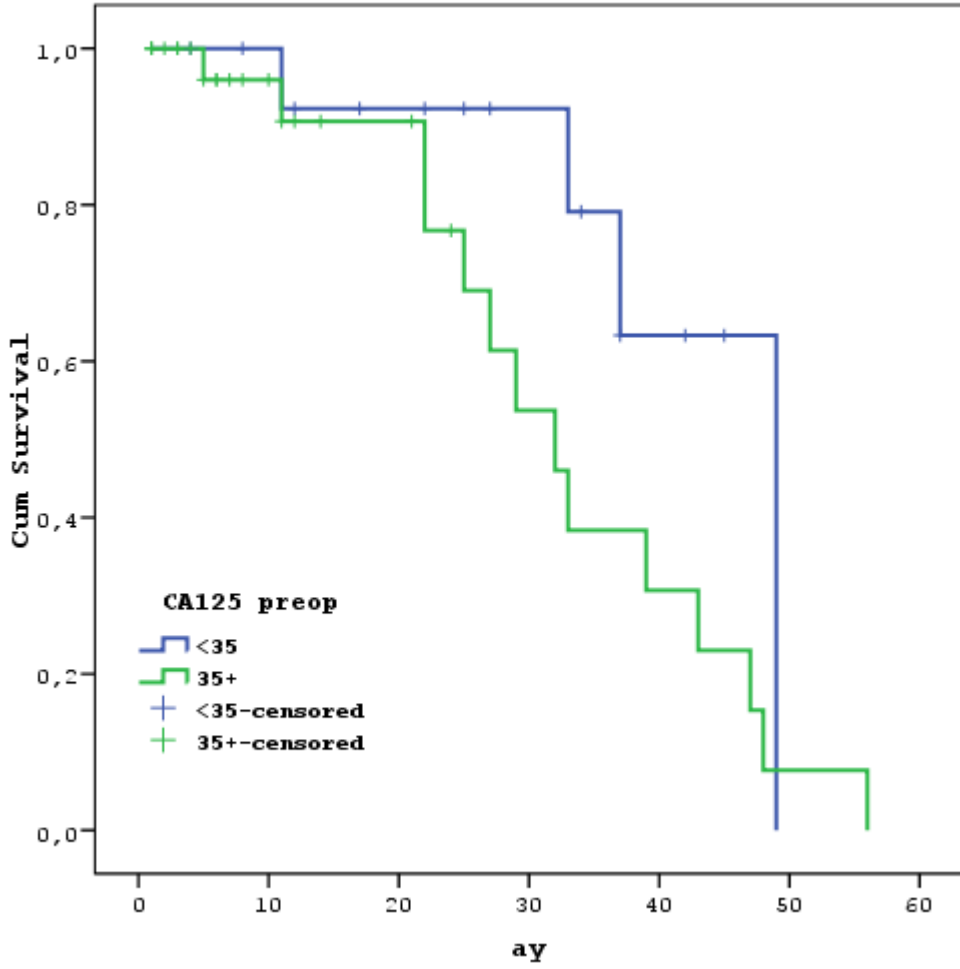
Şekil 8. Sağkalım ve preoperatif Ca-125 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Nüks ya da metastaz gelişen hastaların preop Ca-125 değerlerinin PFS süresi ile ilişkisine baktığımızda Ca-125 düzeyinin ≤ 35 U/ml olması ile >35 U/ml olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın klinik olarak farklılık olduğunu gördük (Tablo 14 ve Şekil 9). İstatistiksel olarak fark olmamasının nedenini hastaların kanlarını aldığımız sırada çoğunun kemoterapisinin başlamış olmasına bağladık.

Tablo 14. Preoperatif Ca-125 düzeyleri ile “Progression Free Survival” süreleri arasındaki ilişki

Ca-125 (U/ml)	Ortalama PFS Süresi (ay)	Ortanca PFS Süresi (ay)	p*
≤ 35 (n=3 hasta)	42.06	49	0.094
>35 (n=15 hasta)	32.9	32	

P*:Kaplan-Meier



Şekil 9. Nüks ve preoperatif Ca-125 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik.

Çalışmamızın sonunda beklediğimiz sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. Bu nedenle hastaları tek tek ele alıp, elimizdeki tüm örneklerdeki Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin ve klinik durumlarının seyrini inceledik. Hastaların yüksek olan Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin kemoterapi etkisi ile Ca-125 ile birlikte düşüşe geçtiğini, Ang-1’deki düşüşün Ang-2’den daha erken ve daha bariz olduğunu gördük. Ang-2 düzeyinin lenf nodu tutulumu olan hastalarda Ang-1’den daha yüksek olduğunu saptadık, Ang-2’nin kötü prognozu gösteren bir belirteç olabileceğini düşündük. Bazı hastalarda Ang-1 seviyesi, bazı hastalarda Ang-2 seviyesi daha yüksek idi. Ang-2 seviyesinin lenf nodu tutulumu olan hastalarda Ang-1’den daha yüksek seviyede olduğunu saptadık. Pelvik lenf nodu tutulumu olan 22 hastayı incelediğimizde hastaların 13’ünde (%59.02) Ang-2 seviyesinin daha yüksek, 7’sinde (%31.9) Ang-1 seviyesinin daha yüksek olduğunu, 2 (%9.8) hastada ise Ang-1 ve Ang-2’nin arasında bariz fark olmadığını gördük. Ang-1 ve Ang-2’nin “taxol” bazlı kemoterapilere cevaben düşüşe geçerken, diğer kemoterapi ilaçlarında önce nüks ya da metastaz dönemindeki artışı

devam ettirdiği, daha geç düşüş gösterdiğini belirledik. Nüks ve metastaz dönemlerinde Ca-125 ile birlikte ve Ca-125'ten önce artışa geçtiğini saptadık. Ayrıca surrenalde benign kistik kitle gelişen bir hastamızda, boyunda benign lenfadenomegali gelişen bir hastamızda ve karaciğerde hepatosteatoz gelişen bir hastamızda Ang-1 düzeylerinde, lenfosal oluşan 4 hastamızdan 2'sine Ang-2 düzeylerinde, karaciğerde hemanjiom saptanan bir hastamızda da hem Ang-1 hem de Ang-2 düzeylerinde artış saptadık. Artışların görüldüğü dönemde hastalarımızda Ca-125'te artış veya görüntüleme teknikleri ile belirlenmiş nüks ya da metastaz mevcut olmadığından benign angiogeneze bağlı olarak yükseldiklerini düşündük. Tüm hastalarda elde ettiğimiz sonuçlar grafik haline getirilerek klinik bilgileri ile birlikte ekte sunulmuştur (Ek 3). Özellikle nüks ya da metastaz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri arasında beklediğimizin tersine bir sonuç saptadığımızda sebep olarak nüks olmayan hastaların içinde yüksek değerlere sahip olan ölen hastalara ait değerlerin de olmasını düşündük ve nüks gelişen hastaların nüks dönemlerine ait olan ve olmayan Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 sonuçlarını da karşılaştırdık. Elde ettiğimiz sonuçları Tablo 15'te özetledik. Bu karşılaştırmada Wilcoxon Signed Ranks Test'i kullandık ve nüks olan hastaların nükslü dönemlerinde Ca-125'in daha yüksek olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk (p=0.006). Bu hastaların Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri arasında ve ölen hastaların ölmeden önceki (ölüm öncesi 2) ile ondan bir önceki (ölüm öncesi 1) Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık (p>0.05, p>798, p>0.144, p>0.715, p>0.465). Ancak ilk bulduğumuz sonucun tersine nüks olan grupta olmayan gruba göre Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin daha yüksek olduğunu gördük.

Tablo 15. Ölen ve nüks gelişen hastalarda Ca-125, Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin değişimi

		Ca-125 (U/ml)	Ang-1 (pg/ml)	Ang-2 (pg/ml)
Nüks Olan Hastalar (n=18)	Nüks öncesi	84.2	3358.1	6589.8
	Nüks dönemi	230	4872.6	6741.7
	p*	0.006	0.125	0.798
Ölen Hastalar (n=11)	Ölüm öncesi 1	1414.9	9189.2	9901.4
	Ölüm öncesi 2	1546.6	9181.1	10284.6
	p*	0.144	0.715	0.465

p*: Wilcoxon Signed Ranks Test

TARTIŞMA

Over kanseri kadınlarda en lethal seyreden 5. kanserdir. Bunun en önemli nedeni tanı konulduğunda hastaların büyük bir çoğunluğunun ileri evrede olmasıdır. Erken tanıyı mümkün kılmak için etkin bir tarama yöntemi henüz geliştirilebilmiş değildir. Sağkalımda evre büyük rol oynamaktadır. Tümörün büyümesi ve metastaz yapması da evreyi belirlediğinden prognozda önemlidir. Tümör dokusunun büyüebilmesi için angiogenez gereklidir. Tümörün büyümesi, metastaz yapması dolayısı ile kötü prognozu angiogenez ile ilişkilidir. Kansere bağlı ölümlerin %90'ından metastazların sorumlu olduğu düşünülürse angiogenezin önemi daha çok anlaşılmaktadır (4,5). Angiogenezi indükleyen faktörlerin hastalığın ilerlemesini hızlandırıcı yani prognozu kötü yönde etkileyeceği, angiogenezi inhibe eden faktörlerin de prognozu olumlu yönde etkileyeceği açıktır. Son yıllarda angiogenez mekanizması içinde yer alan faktörlere yönelik çalışmalar hız kazanmıştır. Angiogenezi değişik basamaklarda inhibe ettiği gösterilen bazı ajanlarla olumlu sonuçların alınmış olması bu çalışmaların önünü açmıştır. Geniş bir yelpazeye sahip olan antiangiogenetik tedavilerden en çok kullanılan Anti-VEGF tedavilerde başarılı sonuçlar alınmıştır. Angiogenezde rol alan yeni çalışılan faktörlerden biri angiopoietin ailesidir. Bu ailenin 4 üyesi vardır: Ang-1, Ang-2, Angiopoietin-3, Angiopoietin-4. Angiogenezde önemli olan iki üyesinden Ang-1 antiinflamatuvar özellikte iken Ang-2 proinflamatuvar özelliktedir. Ang-2 gen polimorfizmi şimdiye kadar rekürren abortuslarda, “in utero mort fetüs” vakalarında ve leiomyomlarda çalışılmıştır. Çeşitli tümörlerin vaskülarizasyonunda rol almasına rağmen tümör büyümesinde ve metastaz oluşumunda rolleri tamamen tespit edilememiştir. Angiogenezle ilgili olarak VEGF ve mikro damar dansitesinin prognozda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda meme, prostat ve küçük hücreli akciğer kanserinde Ang-2 mRNA ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Jinekolojik malignitelere patoloji blokları üzerinde angiopoietin ailesi ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Ancak kan düzeylerinin prognoza etkisi ile ilgili çalışma olmaması bizi bu konuda çalışmaya yönlendirmiştir.

Angiopoietin-2 fizyolojik durumlarda endotelial hücrelerde zayıf olarak ifade edilirken tümör büyümesi gibi vasküler remodeling'de ekspresyonu dramatik olarak artmıştır. Örneğin glioblastomda Ang-2'nin düzeyinin çok arttığı gösterilmiştir. Burada nekrotik ve hipoksik alanlarda yüksek oranda Ang-2 ekspresyonu gösterilmiştir. Ang-2 akciğer kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinomu ve hepatosellüler kanserli hastaların dolaşımında önemli derecede tespit edilmiştir. Melanomlardaki Ang-2 ekspresyonu tümör progresyonu ile koreledir. Yine mide, kolon, mesane, melanom ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi kanserlerde de önemli düzeyde saptanmıştır (30).

Yüksek Ang-2 mRNA ekspresyonunun meme ve gastrik karsinomlarda kısa süreyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (36,37). Benzer olarak Ang-2 ekspresyonunda artışın küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde de kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Angiopoietin-2 VEGF ve bFGF gibi angiogenetik büyüme faktörleri ile kombine halde çalışarak tümör neovaskülarizasyonunu indükler. Ang-2 nötralize eden antikorlarla yapılan çalışmalarda tümör büyümesinde gerileme olduğu gösterilmiştir. Bu antikorlar sadece Ang-2'yi inhibe etmekle kalmayıp angiogenezde VEGF bağımlı endotelial hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu da inhibe eder. Ang-1'in tümör angiogenezindeki rolü tartışmalı kalmıştır. Fazla salınımının bazı tümörlerde tümör büyümesini geriletmediği gösterilmiştir. Tümörlü dokuda damar yapısını stabilize etmiştir. Farelerde gliomlarda ve plazma hücreli tümörlerde tümör büyümesini arttırıcı etkisi gösterilmiştir. Bu bulgular Ang-1'in indükleyici veya inhibe edici fonksiyonunun tümör hücresinin tipine, tümörlü dokudaki Ang-2'nin miktarına bağlı olduğunu göstermektedir (39).

Son yıllarda kanser tedavisinde angiogenezi hedef alan antiangiogenik tedavilere olumlu yanıt alınması angiogenez mekanizmasında angiopoietinleri ve bunların etkinlik gösterdiği Tie2 reseptörlerini de araştırmacılar için popüler hale getirmiştir. Özellikle ilk angiopoietin antagonisti olarak geliştirilen AMG 386 ile yapılan çalışmalarda ileri evre, tedaviye dirençli solid tümörlerde iyi yanıt alınmış olması antiangiogenik tedavide iyi bir hedef seçildiğini ispatlamıştır. 2009 yılında yapılan bir faz I çalışmada yetişkin hasta grubunda tedaviye dirençli ve nüks etmiş solid tümörlü 32 hastada haftalık intravenöz

infüzyon şeklinde kullanılmıştır. Tümör cevabı değerlendirilebilen 29 hastadan 1 hastada parsiyel cevap, 16 hastada stabilite, 12 hastada progresif hastalık saptanmıştır. Hastaların 4 tanesinde tümör kitlesinde küçülme izlenmiş, bunlardan 2 tanesinde küçülme oranı %10'dan fazla bulunmuştur. Tümör kitlesinde en fazla küçülme 76 yaşında ilerlemiş, refrakter over kanserli hastada sağlanmıştır. 30mg/kg dozda 68. haftada parsiyel cevap sağlanmış, tedaviden 156 hafta sonra parsiyel cevap nedeni ile çalışmadan çekilmiştir. Bu hastanın başlangıç Ca-125:217 U/ml iken tedavi 4 hafta sonra 73U/ml'ye gerilemiş ve tedaviden 2 yıl sonra da 20-40 U/ml arasında sabit kalmıştır. Sonuç olarak AMG 386 ileri evre solid tümörleri olan hastalarda monoterapi olarak haftalık intravenöz 30mg/kg'a kadar olan dozlarda kabul edilebilir güvenilirlik göstermiş ve yararlı olduğu kanıtlanmıştır (41). Yine ilerlemiş solid tümörlü yetişkin hastalarda kemoterapi ile birlikte kombine kullanıldığı bir faz I çalışmasında da iyi tolere edildiği, kombine edildiği “folfox”, “docetaxel”, “carboplatin/paclitaxel” ile farmakokinetik etkileşim olmadığı görülmüştür. 26 hastalık bu çalışmada 3 hastada tam cevap, 13 hastada parsiyel cevap alınırken sadece 1 hastada progresif hastalık saptanmıştır (42). Yine benzer bir çalışma 2010 “American Society of Clinical Oncology” yıllık toplantısında sözel olarak sonuçları bildirilen bir faz 2 çalışmasıdır. Bu çalışmada rekürren over kanserli 161 hastada AMG 386 ile “paclitaxel” ile kombine olarak kullanılmıştır. Plasebo grubunda PFS ortalama 4.6 ay iken “paclitaxel” ile birlikte 10mg/kg haftalık intravenöz AMG 386 alan grupta 7.2 ay saptanmıştır. İki grupta Ca-125 düşüşleri ile cevap karşılaştırılacak olursa sırasıyla %71 ve %28 oranında cevap alınmıştır (43). Bu çalışma ile de AMG 386'nın antitümör aktivitesi ve PFS'yi arttırdığı kanıtlanmıştır. Tüm bu çalışmaların sonuçları bizde ileri evre over kanserlerinde Ang-1 ve Ang-2'nin seyirinin izlenmesinin prognoz hakkında fikir verebileceği düşüncesini oluşturmuştur.

Angiopietin-2'nin kandaki normal seviyesi ile ilgili literatürde kesin bilgiye ulaşamadık. Çalışmamızda koroner kalp hastalıklarında saptanmış olan düzeylerin yaklaşık 50-60 kat üzerinde, sepsiste saptanan değerlere yakın düzeyde saptamış olduğumuz değerleri yüksek kabul ettik. Nüks ya da metastaz gelişen grupta bu değerlerin daha yüksek olmasını bekliyorduk. Elde ettiğimiz sonuçlarda ise bunun tersini gördük. Bunun sebebinin nüks dönemi olarak kabul ettiğimiz süreçte hastaya kemoterapi başlanmış olması, tedavisiz nüks döneminde örnek alamamamız olduğunu düşündük. Ayrıca hastaların eş zamanlarda kanlarını alamadığımız için her hasta için bir değeri çalışmaya dahil ettiğimizden nüks olmayan 29 hastalık grupta ölen 11 hastanın yüksek değerleri de olduğundan elde ettiğimiz sonuçları etkilediğini düşünüyoruz. Ölen hastalarda hayatta kalanlara göre Ang-1 düzeyinin daha

yüksek, Ang-2 düzeyinin ise daha düşük olduğunu saptadık. Özellikle nüks ya da metastaz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri arasında beklediğimizin tersine bir sonuç saptadığımızda sebep olarak nüks olmayan hastaların içinde yüksek değerlere sahip olan ölen hastalara ait değerlerin de olmasını düşündük ve nüks gelişen hastaların nüks dönemlerine ait olan ve olmayan Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 sonuçlarını da karşılaştırdık. Bunun sonucunda literatür bilgisine uygun olarak nüks olan hastaların nükslü dönemlerinde Ca-125'in daha yüksek olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Bu hastaların Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri arasında ve ölen olan hastaların ölüm öncesi ile ondan bir önceki Ca-125, Ang-1 ve Ang-2 düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Ancak tek veri kullanarak bulduğumuz sonucun tersine nüks olan grupta olmayan gruba göre Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin daha yüksek olduğunu gördük.

Prognozda hasta yaşı da önem taşımaktadır. Yaş arttıkça prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da median yaş olan 53 yaşa göre hastaları sınıfladığımızda ≤ 53 yaş ile >53 yaş gruplarda ölüm oranları arasında anlamlı fark saptadık.

Over kanserlerinde prognostik faktörlere yönelik yapılan çalışmalarda hastalığın evresi arttıkça sağkalımın azaldığı kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda evre ile nüks gelişimi ve sağkalım arasında klinik olarak farklılık görmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayamamamız çalışmamızda sadece ileri evre (III ve IV) hastaların mevcut olması, erken evre (I-II) ile kıyaslanamaması ve hasta sayısının az olması olabilir.

Prognostik faktörler arasında histolojik tipler için genellikle seröz tiplerin daha iyi, "clear cell" tümörlerin daha kötü prognozu olduğu söylenmiştir. Çalışmamızda en sık görülen histolojik tip seröz idi (%70.2). Bu grupta nüks oranını %36.4, ölüm oranını %30.3 saptadık. Ancak histolojik tipler arasında nüks gelişimi ve ölüm oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bunun seröz tip dışındaki histolojik tiplerdeki hasta sayılarının az olmasına da bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Grade'in de prognostik bir faktör olduğu, grade arttıkça prognozun daha kötü olduğu kabul edilmiştir. Ancak grade'in belirlenmesi patologlar arasında farklılık gösterdiğinden bazı yayınlarda prognostik değerinin patoloğa bağlı olduğu da bildirilmiştir. Çalışmamızda grade arttıkça nüks ve oranında artış olduğunu gördük, ama bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Asit varlığı da kötü bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada olduğu gibi biz de asit miktarına göre hastaları $> 500\text{ml}$, $< 500\text{ml}$, 0 olarak gruplandırdık. Bu gruplar arasında nüks

oranlarında anlamlı fark saptamadık. Ölüm oranları arasındaki klinik farklılık istatistiksel olarak da kanıtlandı ve ölüm oranları arasında literatüre uygun sonuç elde ettik.

Diğer prognostik faktörlerden lenf nodu disseksiyonuna bakacak olursak ileri evre over kanserlerinde pelvik ve paraaortik lenf nodlarının çıkarılmasının önemi net değildir. Fakat en az iki çalışmada ileri evre olan over kanserlerinde lenfadenektomi yapıldığında yaşam süresinin daha iyi olduğu gösterilmişken (16) başka bir çalışmada ise lenfadenektominin yaşam süresine bir katkısı olmadığı ileri sürülmüştür (17). Panicci ve ark. (18) yaptıkları prospektif randomize bir çalışmada optimal “debulking” yapılan ileri evre over kanserli hastalarda sistematik lenfadenektomi ile yaşam süresinde kazanç sağlanmazken, hastalısız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda pelvik lenf nodu tutulumu ile nüks arasında anlamlı bir ilişki görülmezken ölüm oranlarının tutulum olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Paraaortik lenf nodu tutulumuna baktığımızda nüks için gruplar arasındaki fark belirgin olmamakla birlikte ölüm oranlarında klinik olarak belirgin fark saptadık. Sonuçta biz sadece pelvik lenf nodu tutulumu olduğunda ölüm oranında artış olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulduk.

Optimal sitoredüksiyon yapılmış olması iyi bir prognostik faktördür. Biz çalışmamızda optimal sitoredüksiyonda rezidünün $< 2\text{cm}$ olduğunu kabul edersek hastalarımızın %74.5’inde (35 hasta) bunu sağlamış olduk. Rezidü tümörün $0, < 2\text{cm}, > 2\text{cm}$ olması ile nüks gelişimi ve ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamakla birlikte klinik olarak rezidü miktarı arttıkça nüks ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu gördük.

Kemoterapiye geç başlanan ya da başka bir nedenden dolayı alamayan hastalarda beklendiği üzere nüks ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu gördük.

Preoperatif Ca-125 düzeyinin etkisine baktığımızda ≤ 35 U/ml olan grupta PFS ortalama 42.06 ay, sağkalım 46.4 ay iken > 35 U/ml olan grupta PFS ortalama 32.9 ay, sağkalım 37.1 ay saptandı. Bu sonuçlar klinik olarak anlamlıya yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatür incelendiğinde CA-125’in nüksü göstermede başarılı bir belirteç olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Ca-125’te artış başladıktan yaklaşık 4 ay sonra görüntüleme teknikleri ile nüks ya da metastaz saptanabilir. Biz de çalışmamızda Ca-125 düzeylerinin nüks ya da metastaz olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek olmasını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmasını bekliyorduk. Bu yükseklik ve istatistiksel olarak anlamlılığın ölen ve hayatta kalan hastaların değerleri arasında mevcut iken nüks ya da metastaz gelişen grupta görülmemesinin sebebini de tam nüks döneminde, kemoterapi almadan örnek alamamamız

olarak açıklıyoruz. Ayrıca 2010 “American Society of Clinical Oncology” yıllık toplantısında sözel olarak sonuçları bildirilen, rekürren over kanserli 161 hastada AMG 386 ile paclitaxel ile kombine olarak kullanıldığı çalışmada plasebo grubunda PFS ortalama 4.6 ay iken paclitaxel ile birlikte 10mg/kg haftalık intravenöz AMG 386 alan grupta 7.2 ay saptanmıştır. İki grupta Ca-125 düşüşleri ile cevap karşılaştırıldığında sırasıyla %71 ve %28 oranında cevap alınmıştır (42). Bu çalışmada AMG 386’nın antitümör aktivitesi ve PFS’yi arttırdığı gösterilmekle birlikte PFS artarken Ca-125’te her zaman bariz bir düşüş olmayacağı da saptanmıştır. Yani Ca-125 seviyelerinde bariz değişiklik olmadan da nüks geciktirilebilir. Bu çalışmanın sonucuyla da bizim çalışmamızdaki Ca-125’in nüks ya da metastaz gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki farkının istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasını açıklayabileceğini düşünüyoruz. Hastaların nüks ya da metastaz geliştiğinin spekulum muayenesi, transvaginal ultrasonografi veya diğer görüntüleme teknikleri ile gösterildiği dönemde alınacak kanlar ile daha yüksek değerler elde edilebileceğini, bunun da Ang-1 ve Ang-2’nin ileri evre over kanserlerinde metastatik potansiyeli göstermedeki rollerini daha iyi ortaya koyacağını düşünüyoruz. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda Ang-2 seviyesinin Ang-1’den daha yüksek olmasının kötü prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz. Bu durumda buna karşı geliştirilen tedaviler ile prognozun daha iyi olacağı da açıktır. Ang-1 ve Ang-2’ye karşı geliştirilecek tedavilere ışık tutacak, hangi faktörlerin varlığında Ang-1 ve Ang-2’nin yükseldiğini ortaya koyacak daha geniş hasta profili içeren çalışmaların hipotezimizi destekleyeceğini, bu şekilde yeni tedavi modalitelerinin geliştirilebileceğini düşünüyoruz.

Bu durumda çalışmamızın kısıtlılıkları:

1. Hasta sayımızın az olması,
 2. Nüks ya da metastaz gelişen hastaları bu dönemlerinde tedavisiz yaklayamamamız (çoğunluğuna bize gelmeden önce başlanmış olan kemoterapi ile Ca-125 ile birlikte Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinde de düşüş olmasının),
 3. Angiopoietin-1 sonuçlarının bazı hastalarda 0 (sıfır) bulunması
- olup bu faktörlerin sonuçlarımızı etkilediğini düşünüyoruz.

SONUÇLAR

Kasım 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Polikliniği'ne over kanseri için refere edilip opere edilen, FIGO evreleme sistemine göre evre III ve IV olduğu saptanan hastalarda Ang-1, Ang-2 seviyelerini, bunların prognoza etkilerini ve Ca-125 ile etkileşimini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

1. İleri evre over kanserli hastalarda yüksek olan Ang-1 ve Ang-2 düzeylerinin nüks ve metastaz dönemlerinde Ca-125 ile birlikte veya Ca-125'ten önce artışa geçtiğini, kemoterapi etkisi ile Ca-125 ile birlikte düşüğe geçtiğini, "taxol" bazlı kemoterapilere daha iyi yanıt verdiğini, Ang-1'deki düşüşün Ang-2'den daha erken ve daha bariz olduğunu saptadık.

2. Ang-2 düzeyinin lenf nodu metastazı olan hastalarda Ang-1'den daha yüksek seviyelerde olduğunu saptadık.

3. Nüks ya da metastazı göstermede Ang-1 ve Ang-2'nin başarılı birer belirteç olmadıklarını saptadık.

4. Ölüm dönemine yaklaştıkça Ang-2 düzeyinde artış olduğunu, bu durumda Ang-2'nin sağkalımın azaldığını gösteren kötü prognostik bir belirteç olduğunu saptadık.

5. Sonuç olarak ileri evre over kanserli hastalarda Ang-1 ve Ang-2'nin hastalar tek tek ele alındığında kötü prognostik faktör olarak görülmekle birlikte tüm hasta sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde başarılı belirteç olmadıkları saptandı. Ancak, daha fazla sayıda, eşit kümelenmiş hastaların incelenmesi ile daha kesin sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Biz çalışmamızda evre III ve IV over kanserleri hastalarda önemli bir belirteç olan Ca-125 ile birlikte Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 düzeylerini karşılaştırmayı düşündük. Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 angiogenezde rol aldığına ve dolayısıyla neovaskülarizasyonda ve metastaz oluşumunda etkili olabileceğine göre kandaki artışının Ca-125 gibi hastalığın progresyonunu ve prognozunu göstermede başarılı bir belirteç olabileceği hipotezi ile bu çalışmaya başladık.

Kasım 2006 ile Ekim 2010 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Kliniği'nde over kanseri tanısı ile opere edilen, evre III ve IV olduğu saptanan 47 hasta araştırma kapsamına alınarak prospektif olarak incelendi. Hastalığın prognozunda Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin ilişkisi, bunların Ca-125 ile korelasyonu araştırıldı.

Nüks ya da metastaz gelişen ve gelişmeyen hastaların ve nüks gelişen hastaların nükslü ve nüksüz dönemlerine ait kan sonuçları karşılaştırıldığında Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Nüks gelişen ve gelişmeyen hastaların Ca-125 düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı. Nüks gelişen hastaların nüks dönemlerinde Ca-125'in nüksüz dönemlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Angiopoietin-2 seviyesinin lenf nodu tutulumu olanlarda Angiopoietin-1'den daha yüksek olduğu saptandı. Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2'nin nüks Ca-125 ile birlikte veya öncesinde artışa geçtiğini, kemoterapiye cevap olarak da azaldığını saptadık. Ayrıca "taxol" bazlı kemoterapiye daha kısa sürede ve daha iyi cevap verdiğini gördük. Ölen ve hayatta kalan hastaların değerleri karşılaştırıldığında Ca-125 ve Angiopoietin-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken Angiopoietin-1 değerleri arasında anlamlı fark

saptanmadı. Tüm hastaların değerleri karşılaştırıldığında Ca-125 ile Angiopoietin-1 arasında ve Angiopoietin-1 ile Angiopoietin-2 arasında korelasyon olduğunu, Ca-125 ile Angiopoietin-2 arasında korelasyon olmadığını saptadık.

Anahtar kelimeler: Over kanseri, angiogenez, Ca-125.

BIOMARKERS IN METASTATIC POTENTIAL THE ADVANCED OVARIAN CANCER

SUMMARY

In this study, we suggested to compare Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 levels with Ca-125 which is an important marker in last stage over carcinoma patients. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 are common mediators in angiogenesis, so we built the hypothesis to find a correlation with progression and prognosis of the illness with their blood levels like Ca-125.

Fortyseven patients with stage 3-4 ovarian carcinoma patients prospectively evaluated at Trakya University Faculty of Medicine, Obstetrics and Gynecology Clinic between November 2006 to October 2010. All patients examined and operated in the same clinic. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 levels and their correlation with Ca-125 investigated in the prognosis of last stage over carcinomas.

There was no significant difference in the Angiopoietin-1and Angiopoietin-2 blood levels in the recurrence groups pre and post recurrence period and patients with and without metastasis. Also no Ca-125 level difference was found with patients with or without recurrence. In the recurrence groups postrecurrence period Ca-125 levels were significantly higher than prerecurrence period. Angiopoietin-2 levels was found higher than Angiopoietin-1 levels in the patients with positive lymph nodes. But we determined its levels increased before or with recurrence or metastasis with Ca-125 and decreased with chemotherapy. Furthermore the response is faster and better with taxol based chemotherapy. Significant difference was

found between Ca-125 and Angiopoietin-2 levels in death and alive patients, but no significant difference with Ca-125 and Angiopoietin-1 was found in the same groups. In the comparison of all patients there was a correlation between Ca-125 and Angiopoietin-1 and there was not a correlation between Ca-125 and Angiopoietin-2.

Key words: ovarian carcinoma, angiogenesis, Ca-125

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun JT. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2009;59(4):225-49. <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/abstract/59/4/225>.
2. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1399-410.
3. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Semin Oncol* 2006;33(2 Suppl 6):3-11.
4. Houlston RS, Collins A, Slack J, Campbell S, Collins WP, Whitehead MI et al. Epidemiology of ovarian cancer: Segregation analysis. *Ann Hum Genet* 1991;55: Genetic 291-9.
5. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki A. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18:177.
6. Berek JS. Novak Jinekoloji. Erk A (Ed). *Over Kanseri'nde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.1245-321.
7. Benedet JL, Bender H, Jones H III, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and the clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:209-262.
8. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997; 47, 5-27.
9. Disaia PJ, Creasman WT. Ayhan A (Ed) *Klinik Jinekolojik Onkoloji. Epitelyal Over Kanseri'nde*. Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi;2003. s.259-351.

10. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):974-9.
11. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: Principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994;55:91-6.
12. Hoskins W, Rubin S. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18:213-21.
13. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-420.
14. Hoskins WJ. The influence of Cytoreductive Surgery on Progression-Free interval and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1989;3:59.
15. Gültekin M. Epitelyel Over Kanserlerinde Prognostik Faktörler (tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006.
16. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N. Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:273-8.
17. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: The impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995;56:345-52.
18. Panicci PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;20(8):560-6.
19. Sonnendecker EWW. Is Routine Second-Look Laparotomy for Ovarian Cancer Justified? *Gynecol Oncol* 1988;31:249.
20. Smira LR, Stehman FB, Uibright TM, Sutton GP, Ehrlich CE. Second-look laparotomy after chemotherapy in the management of ovarian malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:661-5.
21. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JL Jr. Recurrence following second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(5):1094-8.
22. Heintz HP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT et al. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83(1):135-66.

23. Spentzos D, Levine DA, Ramoni MF, Joseph M, Gu X, Boyd J et al. Gene expression signature with independent prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4700-10.
24. Borgono CA, Kishi T, Scorilas A, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B et al. Human Kallikrein 8 protein is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(5):1487-92.
25. Üstüner I, Kahraman K, Sönmezer M, Tezcan S. Over tümörlerinde tümör belirteçleri ve klinik önemleri. *Ankara Üniv Tıp Fak Derg* 2004;57(4):239-48.
26. Kılıç T, Yıldırım Ö, Şahin S, Pamir MN. Glial Tümörlerin Anjiogenezi. *Türk Nöroşir Derg* 2005;15(1):1-9.
27. Güllü İ. Angiogenez ve antiangiogenetik tedaviler. 13. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Özet Kitabı s.34-39, Kapadokya, 2004.
28. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 273-86 (April 2007).
doi:10.1038/nrd2115 www.nature.com/.../v6/n4/fig_tab/nrd2115_F1.html
29. Sato TN, Qin Y, Kozak CA, Audus KL. Tie-1 and Tie-2 define another class of putative receptor tyrosinase kinase genes expressed in early embryonic vascular system. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:9355-8.
30. Thomas M, Augustin H.G. The role of the angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis* 2009;12:125-37.
31. Siner JM, Bhandari V, Engle KM, Elias JA, Siegel MD. Elevated serum angiopoietin 2 levels are associated with increased mortality in sepsis. *Shock* 2009;31:348-53.
32. Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maison Pierre PC, Davis S et al. Requisite role of angiopoietin -1, a ligand for the Tie 2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996;87:1171-80.
33. Ward NL, Van Slyke P, Sturk C, Cruz M, Dumont DJ et al. Angiopoietin -1 expression levels in the myocardium direct coronary vessel development. *Dev Dyn* 2004;229:500-9.
34. Suri C, McClain J, Thurston G, McDonald DM, Zhou H, Oldmixon EH et al. Increased vascularization in mice overexpressing angiopoietin-1. *Science* 1998;282:468-71.
35. Gale NW, Thurston G, Davis S, Wiegand SJ, Holash J, Rudge JS et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell* 2002;3:411-23.
36. Etoh T, Inoue H, Tanaka S, Barnard GF, Kitano S, Mori M. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: Possible in vivo regulation via induction of proteases. *Cancer Res* 2001;61:2145-53.

37. Sfiligoi C, de Luca A, Cascone I, Sorbello V, Fuso L, Ponzone R et al. Angiopoietin-2 expression in breast cancer correlates with lymph node invasion and short survival. *Int J Cancer* 2003;103:466– 74.
38. Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K, Miyahara R, Kawano Y, Li M et al. Expression of angiopoietins and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2002;62:7124– 9.
39. Stoeltzing O, Ahmad SA, Liu W, McCarty MF, Wey JS, Parikh AA et al. Angiopoietin-1 inhibits vascular permeability, angiogenesis, and growth of hepatic colon cancer tumors. *Cancer Res* 2003;15(12):3370-7.
40. Angiogenesis Foundation, Understanding Angiogenesis, Inhibitors for cancer www.angio.org/understanding/inhib.php
41. Herbst Roy S, Hong D, Chap L, Kurzrock R, Jackson E, Silverman JM et al. Safety, Pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;21:3557-65.
42. Mita AC, Takimoto CH, Mita M, Tolcher A, Sankhala K, Sarantopoulos J. Phase 1 study of AMG 386, a selective angiopoietin 1/2-neutralizing peptibody, in combination with chemotherapy in adults with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16(11):3044-56.
43. Amgen releases angiogenesis blocker AMG 386 phase 2 results. *Clinical Trials, News* published 07 June 2010.
<http://www.advfn.com/nasdaq/StockNews.asp?stocknews=AMGN &article>

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU
Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 /158
	PROTOKOL ADI	Malign Over Tümörlerinde Metastatik Potansiyelin Biobelirteçlerle Araştırılması
	SORUMLU ÜNVANI/ADI	ARAŞTIRICI Prof. Dr. Füsün VAROL
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	T.Ü. Araştırma Projeleri (TUBAP)
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA MERKEZLER	KATILAN

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.11.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	03.11.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 21 / 16	Tarih: 13.11.2008
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Füsün VAROL'un sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Nebahat KIYAK'ın tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin T.Ü. Araştırma Projeleri (TUBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	İzinli
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	İzinli
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	İzinli
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	
Avukat Banış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> İ	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan V.

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Over Tümörlerinde Metastatik Potansiyelin Biobelirteçler İle Araştırılması'dır.

Bu araştırmanın amacı yumurtalık kanserli hastalarda hastalığın yayılmasında kanda çalışılacak bazı değerlerin karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada sizden sadece ameliyatınızın 3. ve 6. aylarında kan alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 15 dakika olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50 olarak hedeflenmiştir.

Bu araştırma ile ilgili belirlenmiş olan tedavilerinize ve kontrollerinize düzenli gelmek, kan vermek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada kan verme işlemi sırasında iğneye bağlı ekimoz (çürük) oluşabilir. Bunun dışında sizin için önemli bir risk söz konusu değildir. Bu çalışmaya katılmanız halinde sizin için beklenen doğrudan bir yarar bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 02842359562- 2350 no.lu telefondan Dr .Nebahat Kıyak'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma TÜBAP (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmaktan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmaktan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz .

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Dr.Nebahat Kıyak

Görevi: Araştırma Görevlisi

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 02842357641- 2350, 2360, 2374

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (ör. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; **kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır**. Konuyla ilgili olarak T.Ü. Tıp Fakültesi Etik Kurul yönergesi okunmalıdır.

Ek 3

Hastaların Ca-125, Angiopoietin-1 ve Angiopoietin-2 düzeylerinin seyri CD'de verilmiştir.