

## **Bölüm 13**

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

**Nebahat UZUNAY<sup>1</sup>**

### **GİRİŞ**

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). Over kanseri tanısı alan bir hastadan beklenen beş yıllık yaşam oranı %45 civarındadır. Ancak bu oran değişik prognostik faktörlere bağlı olarak %15 ile %95 arasında değişmektedir (2,3).

Tümörün büyümesi ve metastaz yapması angiogenez ile mümkündür. Kansere bağlı ölümlerin %90'ından metastazların sorumlu olduğu düşünülürse angiogenezin önemi daha çok anlaşılmaktadır (4,5). Angiogenezin rol alan faktörlerden biri angiopoietin ailesidir. Bu ailenin 4 üyesi vardır: Angiopoietin-1 (Ang-1), Angiopoietin-2 (Ang-2), Angiopoietin-3 ve Angiopoietin-4. Angiogenezin önemli olan iki üyesinden Ang-1 antiinflamatuvar özellikte iken Ang-2 proinflamatuvar özelliktedir. Ang-2 glioblastom, melanom, mide, kolon, mesane kanserleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, özofagus skuamöz hücreli karsinomu, hepatosellüler karsinom gibi kanserlerde önemli düzeyde saptanmıştır (6). Yapılan çalışmalarda meme, prostat ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde Ang-2 mRNA ekspresyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7-9). Angiopoietinler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan Tie1 ve Tie2 reseptörlerine bağlanırlar. Ang-1, Tie2 reseptörünün fizyolojik ligandıdır. Endotel geçirgenliğini azaltıcı ve VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktör)'nin angiogenik etkilerine karşı durucu yani anti-angiogenik özellik gösterirken Ang-2'nin angiogenez üzerinde iki rolünün olduğu saptanmıştır. Ortamda VEGF varlığında agonist yani angiogenik, VEGF yokluğunda ise antagonist yani anti-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
nebahatuzunay@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-0003-3972

## KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019 Jan;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620402.
2. Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *ACOG practice bulletin ISSN 1099-3630*. 2006 Jun;107(6):1399-410. doi: 10.1097/01.AOG.0000220516.34053.48. PMID: 16738170.
3. Ozols RF. Systemic therapy for ovarian cancer: current status and new treatments. *Seminars in oncology*. 2006 Apr;33(2 Suppl 6): S3-11. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.03.011. PMID: 16716797.
4. Houlston RS, Collins A, Slack J, et al. Genetic epidemiology of ovarian cancer: segregation analysis. *Annals of human genetics*. 1991 Oct;55(4):291-9. doi: 10.1111/j.1469-1809.1991.tb00856.x. PMID: 1819229.
5. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Seminars in oncology*. 1991 Jun;18(3):177-85. PMID: 2042059.
6. Thomas M, Augustin HG. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis*. 2009;12(2):125-37. doi: 10.1007/s10456-009-9147-3. Epub 2009 May 16. PMID: 19449109.
7. Etoh T, Inoue H, Tanaka S, et al. Angiopoietin-2 is related to tumor angiogenesis in gastric carcinoma: possible in vivo regulation via induction of proteases. *Cancer research*. 2001 Mar 1;61(5):2145-53. PMID: 11280779.
8. Sfiligoi C, de Luca A, Cascone I, et al. Angiopoietin-2 expression in breast cancer correlates with lymph node invasion and short survival. *International journal of cancer*. 2003 Feb 10;103(4):466-74. doi: 10.1002/ijc.10851. PMID: 12478661.
9. Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K, et al. Expression of angiopoietins and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Cancer research*. 2002 Dec 1;62(23):7124-9. PMID: 12460935.
10. Hata K, Udagawa J, Fujiwaki R, et al. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie2 genes in normal ovary with corpus luteum and in ovarian cancer. *Oncology*. 2002;62(4):340-8. doi: 10.1159/000065066. PMID: 12138242.
11. Herbst RS, Hong D, Chap L, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor activity of AMG 386, a selective angiopoietin inhibitor, in adult patients with advanced solid tumors. *Journal of clinical oncology*. 2009 Jul 20;27(21):3557-65. doi: 10.1200/JCO.2008.19.6683. Epub 2009 Jun 22. PMID: 19546406.
12. Mita AC, Takimoto CH, Mita M, et al. Phase 1 study of AMG 386, a selective angiopoietin 1/2-neutralizing peptibody, in combination with chemotherapy in adults with advanced solid tumors. *Clinical cancer research*. 2010 Jun 1;16(11):3044-56. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3368. Epub 2010 May 25. PMID: 20501621.
13. Karlan BY, Oza AM, Richardson GE, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients with recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology*. 2012 Feb 1;30(4):362-71. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3178. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22184370.

14. Parmar D, Apte M. Angiopoietin inhibitors: A review on targeting tumor angiogenesis. *European journal of pharmacology*. 2021;899:174021. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174021.
15. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *American family physician*.. 2009;80(6):609-616.
16. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, et al. Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *European journal of surgical oncology*. 1993 Jun;19(3):273-8. PMID: 8314386.
17. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, et al. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecologic oncology*. 1995 Mar;56(3):345-52. doi: 10.1006/gyno.1995.1061. PMID: 7705667.
18. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 Apr 20;97(8):560-6. doi: 10.1093/jnci/dji102. PMID: 15840878.