

Ailevi (Hereditör) Over Kanserlerinde Yönetim Over Kanserlerinin Önlenmesi - Cerrahi Yaklaşımlar ve Kemoprevensiyon

Macit Arvas, MD; Altay Gezer, MD.

ÖZET

Ailevi over kanseri olgularında ve BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında, over kanseri gelişimini önlemek için önerilen stratejiler, profilaktik ooforektomi ve kemoprevensiyondur. Ailesinde 2 ya da daha fazla over kanseri olan olgulara fertilitelerini tamamladıktan sonra ya da 35 yaşında profilaktik ooforektomi önerilebileceği kabul edilmektedir. Ailevi over kanseri olanlarda profilaktik ooforektominin yaşamboyu over kanseri riskini %25-50 azalttığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda bu işlem meme kanseri riskini de azaltmaktadır. Ooforektomiye karşın, peritoneal karsinomatozis olasılığı ortadan kalkmamaktadır. Profilaktik ooforektomi, over kanseri gelişimini önlemenin yanısıra, overdeki okült kanserlerin saptanması için tek etkin yöntemdir.

Karsinogenik sürecin baskılanması ya da durdurulması için doğal ya da sentetik ilaçların kullanımı kemoprevensiyon olarak adlandırılır. Ailevi over kanserinde kemoprevensiyon için, oral kontraseptifler, analjezikler ve fenretinid kullanımı önerilmektedir. Ancak kemoprevensiyonla ilgili bilimsel veriler günümüzde yeterli değildir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Over Kanseri, hereditör over kanseri, BRCA mutasyonu.

Cerrahi Yaklaşımlar: *Profilaktik Ooforektomi*

Profilaktik ooforektomi tanımı içerisinde üç ayrı tip işlem girmektedir. Bunlar (1);

1. Overlerin profilaktik amaçlı olarak çıkarılması en-

ABSTRACT

Prophylactic oophorectomy and chemoprevention are the applicable strategies to prevent the development of ovarian cancer in familial ovarian cancer families and carriers of BRCA germ line mutations. Prophylactic oophorectomy may be suggested to cases with 2 or more relatives having ovarian cancer after they completed childbearing or at the age of 35. Prophylactic oophorectomy procedure decreases the lifetime ovarian malignancy risk by 25-50%. Besides it is only way to diagnose occult cancers in the ovary. The procedure also decreases the risk of breast cancer. The risk of peritoneal carcinomatosis can not be excluded by prophylactic oophorectomy.

The utilization of natural or synthetic drugs to suppress the carcinogenic activity is known as 'chemoprevention'. Oral contraceptives, different analgesics and fenretinide are the options of chemoprevention in familial ovarian cancer. The scientific evidence on chemoprevention is not sufficient.

Key Words: Familial ovarian cancer, hereditary ovarian cancer, BRCA mutations.

dikasyonu ile yapılan ooforektomi.

2. Benign endikasyonlarla yapılan jinekolojik cerrahi sırasında ek işlem olarak ooforektomi.

3. Jinekolojik olmayan abdominal cerrahi sırasında ek işlem olarak ooforektomi'dir.

Overlerin profilaktik amaçlı olarak çıkarılması endikasyonu ile yapılan ooforektomi

Ailevi over kanseri olgularında ve BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında, over kanseri gelişimini önlemek için önerilen cerrahi stratejilerin başında profilaktik ooforektomi gelmektedir (1).

İşlem sırasında ooforektomiye mutlaka salpenjektomi de eklenmelidir. Bunun düşük olmakla birlikte tuba kanseri riskini ortadan kaldırmasının yanısıra, tek başına ooforektomi sonucu oluşabilecek ovaryen kalıntı sendromunu azalttığı kabul edilmektedir. Bunun yanısıra, cerrahi sırasında saptanabilecek mikroskopik over kanseri ve primer intraperitoneal karsinomatosis riski periton boşluğu ve pelvis ayrıntılı olarak inspekte edilmeli ve pelvisten yıkama sıvısı örnekleri alınmalıdır. Cerrahi öncesinde, cerrahinin genişletilmesi gerekebileceği için evreleme ve debulking için hastanın bilgilendirilmiş ve onayının alınmış olmasında yarar vardır. Daha önceden geçirilmiş bir abdominal cerrahi varsa laparotomi yapılabilir ancak günümüzde laparoskopi yeğlenen yöntemdir. İşleme histerektomi ve omentum biyopsisi eklenmesi tartışmalıdır (2).

ABD’de, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve ACOG, ailesinde 2 ya da daha fazla over kanseri olan olgulara fertilitelerini tamamladıktan sonra ya da 35 yaşında profilaktik ooforektomi önerilebileceğini kabul etmektedir. Yaşam beklentisinde bir azalma olmadan ooforektomi 40 yaşına kadar ertelenebilir.

Rebbeck ve ark., 248 profilaktik BSO ve 245 kontrol (Mutasyon taşıyıcısı ancak BSO istemeyen) olgu karşılaştırmış ve profilaktik BSO’un over, fallop tübü ve peritoneal kanserleri %98 oranında azalttığını belirlemişlerdir. Genel olarak, işlemin meme ya da over kanseri riskini %54 azalttığını hesaplamışlardır (3). Aynı grup araştırmacılar başka bir çalışmada, profilaktik BSO’un meme kanseri riskini %76’ya varan oranlarda azalttığını ileri sürmüşlerdir (4).

Bu konuda, prospektif çalışmalar son zamanlarda yayınlanmaya başlamıştır.

Weber ve ark., profilaktik BSO uygulanan 98 olgudan birisinde 2 yıllık izlemde over tipi kanser geliştiğini, operasyon uygulanmayan 72 olgudan 4’ünde

over kanseri geliştiğini bildirmiştir (5). Rebbeck ve ark., 259 profilaktik BSO ve 292 kontrol olgusunu değerlendirmişlerdir. Altı olguda cerrahi sırasında Evre I over kanseri saptanmıştır. 8.8 yıllık izlem sonrası profilaktik BSO’nun over kanseri riskini belirgin olarak azalttığı sonucuna ulaşmışlardır (Hazard ratio 0.04) (6).

Profilaktik ooforektomi, over kanseri gelişimini önlemenin yanısıra, overdeki okkült kanserlerin saptanması için tek etkin yöntemdir. Scheuer ve ark., (7) 179 BRCA 1-2 mutasyonu saptanmış olgudan, 62’sini tarama programına almışlar ve 90 olguya profilaktik ooforektomi uygulamışlardır. Tarama programındaki grupta 2 yıllık takipte 5 over kanseri ve 1 intraperitoneal kanser saptanmıştır. Profilaktik ooforektomi uygulanan grupta ise, operasyonda 2 okkült kanser belirlenmiştir. Lu ve ark., (8) 49-65 yaşları arasında 33 olguda BRCA mutasyon taşıyıcılığı riski nedeniyle yapılan 50 profilaktik ooforektominin 4’ünde over kanseri saptandığını bildirmişlerdir. Salazar ve ark., profilaktik BSO olgularının patolojilerinde 51 olgunun 3’ünde “okkült kanser” bulunduğunu bildirmiştir (9).

Ancak, profilaktik ooforektomi ile intraperitoneal karsinomatosisden korunma tam olarak sağlanamamaktadır. %2-11 başarısızlık oranları bildirilmektedir. Piver ve ark., (10) 324 profilaktik BSO işlemini gözden geçirmiş ve 6 olguda (%2) daha sonra over kanseri benzeri karsinom geliştiğini saptamışlardır (Over kalıntısı ya da bölgesel peritondan). Benzer sonuçlara Tobacman (11) (28 olguda 3 intraperitoneal kanser-%11) ve Sherman ve ark., (44 olguda 2 intraperitoneal kanser-%4) ulaşmışlardır (12).

Profilaktik ooforektominin özellikle geciktirildiği olgularda yeterince etkin olmadığını ileri süren araştırmacılar da bulunmaktadır. Schrag ve ark., profilaktik ooforektomi ile BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarının yaşam beklentisinde ancak 0.3-1.7 yıllık uzama elde edilebileceğini bildirmişlerdir (13). Otuz yaşında profilaktik ooforektomi uygulanan olgularda yaşam beklentisinin 1.7 yıl uzamasına karşılık, 60 yaşında profilaktik ooforektomi uygulanan olgularda yaşam beklentisinde önemli bir değişiklik olmamaktadır (13).

Buna ek olarak BRCA gen mutasyonu taşıyıcılarında over kanserinin sürvinin daha iyi olduğu ve bu kanserlerin tedaviye yanıtının daha iyi olduğunu bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır. Rubin ve ark., BRCA gen mutasyonu taşıyan ileri evre over kanseri olgularında sürvinin daha iyi olduğunu bildirmiştir (77 aya kaşılık 29 ay) (14). Boyd ve ark., over kanseri olan 189 Askenazi yahudisinde BRCA gen mutasyonu taşıyıcılığını araştırmışlardır. Seksen sekiz BRCA mutasyon taşıyıcısı belirlenirken, 101 olgu sporadik olarak bulunmuştur. Herediter grupta belirgin olarak daha uzun hastalısız yaşam süresi ve sürvi elde edilmiştir (15). Yazarlar, bu bulgunun BRCA eksikliği olan tümöral hücrelerin cis-platin gibi DNA kırıklarına neden olan kemoterapötiklere karşı artmış duyarlılığına bağlanabileceğini bildirmişlerdir.

Özetleyecek olursak, ailevi over kanseri olanlarda profilaktik ooforektominin yaşamboyu over kanseri riskini %25-50 azalttığı kabul edilmektedir. Aynı zamanda bu işlem meme kanseri riskini de azaltmaktadır. Ooforektomiye karşın, peritoneal karsinomatozis olasılığı da ortadan kalkmamaktadır. Ancak 35 yaş ve altında uygulanan ooforektominin psikolojik etkilerinin yanısıra erken cerrahi menoz ve sonuçları da gözönünde bulundurulmalıdır. Bu olgularda sekonder seks karakterlerinde gerileme olmakta, osteoporoz eğilimi artmakta ve kardiyovasküler morbidite yükselmektedir (En az iki kat). Bu olgularda hormon replasman tedavisi uygulanması tartışmalıdır (1). Uygulanan hormon replasmanının meme kanseri riskini artırması olasılığı bulunmaktadır.

Benign endikasyonlarla yapılan jinekolojik cerrahi sırasında ek işlem olarak ooforektomi

Benign endikasyonlarla yapılan jinekolojik cerrahi sırasında, normal görünen overlerin çıkarılması endikasyonu operasyon uygulanan primer patolojinin ne olduğu, hastanın yaşı ve hastanın over kanserine yakalanma riskinin ne olduğuna göre farklılık gösterir.

Histerektomi sırasında, her iki olgudan birisine BSO uygulanmaktadır. Korunan overlerden kaynaklanan herhangi bir patoloji nedeniyle yeniden operasyon %0.9-5.1 (ortalama %2.7) olguda gerekmektedir.

Bunun yanısıra, histerektomi sırasında overlerden en az birisi korunan olguların üçte birinde 1-2 yıl içerisinde menopozal belirtiler başlamaktadır (1).

Unilateral ooforektomi yapılmasının over kanserinin önlenmesinde belirgin bir yararı yoktur. Danimarka'da yapılan bir çalışmada histerektomi olmamış ve en az bir overin korunması ile histerektomi uygulanmış gruplarda, yaşamboyu over kanserine yakalanma riskleri sırasıyla %2.7 ve %2.1 olarak hesaplanmıştır (16).

Over kanserli kadınlarda geçirilmiş histerektomi insidansı; %1'den %18'e değişiklik gösterir. ABD'de değişik kliniklerden derlenen verilerde, over kanseri tanısı alan 5567 olgunun 466'sına (%8.4) daha önceden pelvik cerrahi uygulandığı belirlenmiştir ve over kanserlerinin %5'inin profilaktik ooforektomi ile önenebileceği bildirilmiştir (17). ABD'de her yıl; histerektomi geçiren 40 yaş üstü kadınlara ooforektomi yapıldığında over kanserinde %5-10 azalma olacağı hesaplanmış ve bu şekilde 1.300-2.600 yeni vakadan korunmanın mümkün olduğu öngörülmüştür (17).

Jinekolojik olmayan abdominal cerrahi sırasında ek işlem olarak ooforektomi

HNPCC nedeniyle yapılan kolorektal cerrahi sırasında ya da kolorektal cerrahi sırasında overlerde gros patoloji saptandığında profilaktik ooforektomi yapılmasının gerektiği kabul edilmektedir. Kolorektal kanser cerrahisinin bir parçası olarak, gelecekteki oluşabilecek metastazları önleme ya da cerrahi sırasındaki mikrometastazları belirleme amacıyla profilaktik ooforektomi uygulanması ise tartışmalıdır (18).

Diğer Cerrahi Yaklaşımlar

Genel popülasyonda, tubal ligasyonun over kanseri riskini azalttığı çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür. (19-25) (Tablo 1). BRCA mutasyonu olan olgularda yaptıkları Narod ve ark., 232 BRCA(+) olup tubal ligasyon uygulanmış olgu ile 232(+) kontrolü karşılaştırmış ve over kanserinde %63 risk azalması olduğunu belirlemişlerdir (25).

Tablo 1: Tubal sterilizasyon ve over kanseri ilişkisini irdeleyen çalışmalar (75)

Yazar	Tarih	Çalışma	Olgu Sayısı	Kontrol ya da Kohort Sayısı	Odds Oranı yada Rölatif Risk	95% CI
Ness ve ark.	2001	Olgu-kontrol	727	1,360	0.50	0.40 - 0.70
Narod ve ark.	2001	Olgu-kontrol	232	232	0.37	0.21 -0.63
Miracle-McMahill	1997	Kohort	799	395,405	0.64	0.42-0.96
Green ve ark.	1997	Olgu-kontrol	824	855	0.61	0.46-0.85
Cornelison ve ark.	1997	Olgu-kontrol	300	606	0.52	0.31 -0.85
Rosenblatt ve ark.	1996	Olgu-kontrol	393	2,563	0.72	0.48-1.08
Hankinson ve ark.	1993	Kohort	156	121,700	0.33	0.16-0.64

Kimyasal Korunma (Kemoprevensiyon)

Karsinogenik sürecin baskılanması ya da durdurulması için doğal ya da sentetik ilaçların kullanımı kemoprevensiyon olarak adlandırılır (26). Kullanılacak kemoprevensiyon ilaçlarının karsinogenezisi önlemesi ve uzun süreli kullanımı gerektiğinden düşük toksisite profilinin olması gereklidir.

Kemoprevensiyon üç grupta incelenebilir (26):

1. Primer: Riskli olan olgularda ilk kanser gelişimini önlenmesi
2. Sekonder: Prekanseroz lezyonları olan olgularda kanser gelişiminin önlenmesi
3. Tersiyer: İnisyel kanserden iyileşen olguların ikinci primer kanserlerden korunması

Kemoprevensiyonda, doku düzeyinde amaç, pre-malign lezyonların geri döndürülmesidir. Sellüler düzeyde amaç ise, büyümenin ve farklılaşmanın yeniden düzenlenmesidir (26). Bilindiği gibi kanser normal hücrelerin potansiyel malign hücreler haline dönüşmesi ile oluşur. Kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir. Bu basamaklar;

- Başlangıç (Mutasyon)
- Uyarılma (Proliferasyon)
- İlerleme (Klonal ekspansiyon)
- Yayılma (Metastatik kapasite kazanma)'dır.

Kümülatif karsinogenik etki ile, giderek artan genotipik ve fenotipik değişiklikler oluşur. Bunu pre-malign ve malign hastalık gelişimi izler. Bir kanserin oluşması için 5-20 yıllık bir süre gereklidir (27). Bu

sürecin herhangi bir aşamasında kemoprevensiyon yapılabilir. Kemoprevensiyon, epitelyal kanserler bu çok basamaklı gelişim sürecinden geçtiğinden etkili olmaktadır.

Etkili kanser korunması için (26),

- Karsinogenezi önleyecek, baskılayacak ve geri çevirebilecek özgün maddeler kullanılmalıdır.
- Tedavi uzun süreli olacağından kullanılacak maddelerin düşük toksisite profillerinin olması gereklidir.
- Normal hücre fonksiyonları sürerken "olası" potansiyel malign değişiklikler geri döndürülmelidir.
- Klinik deneme çalışmalarında sonuçların uygun verilerle sunulması gereklidir.

Bu nedenle, klinik kemoprevensiyon denemelerinde kanıt dayalı sonuçlara ulaşılabilmesi için;

yapılacak çalışmalar uzun süreli olmalı ve geniş olgu serilerini kapsamalıdır. Çift-kör özellikte, uygun randomizasyonlu ve plasebo-kontrollü olmalıdır. Faz III klinik denemeler bu tanımlamaya büyük ölçüde uymaktadır ancak sonuç değerlendirmeleri kanser insidansı ile bildirilmelidir (26).

En çok bilinen kemoprevensiyon ilaçları;

- Tamoksifen – meme kanseri
- Fenretinid (4-HPR)- meme kanseri/over kanseri
- NSAI(celecoxib)- Kolon kanseri
- 13-cis-retinoik asit(13cRA)- Baş boyun kanserleri'dir.

Over Kanserinde Preneoplastik Lezyonların Tanınması

Kanserleşme sürecinde izlenen histopatolojik değişikliklerin malign değişim tamamlanmadan ortaya çıkan prekürsörleri olmalıdır. Özellikle kanserleşme eğilimi olan dokularda sözkonusu anatomik, biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikler minimal invaziv hastalığa ilerlerken çeşitli yöntemlerle tanınabilir.

Fox Chase Cancer Center'da, araştırmacılar over kanseri gelişme eğilimi yüksek olan olgularda ve risk artışı olmayan olgularda profilaktik ooforektomi specimenlerinde over histolojisini değerlendirmişlerdir. Yirmi yüksek riskli olguda 2 adet epitelyal over kanseri saptanmıştır. Yüksek riskli olan grupta overlerde %70 multifokal yüzey papillomatozisine rastlanmıştır. Kontrol grubunda bu oran %20 olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, invaginasyonlar, inklüzyon kistleri, boyutu dışında benign seröz kistadenoma benzer hiperplastik lezyonlar ve stromal aktivite artışı çalışma grubunda daha sık izlenmiştir (28).

Hereditör over kanserli olgularda, over morfolojisi ışık mikroskopisi ile normal iken image cytometry ile kortikal inklüzyon kistleri ve nükleus anomalileri gibi erken preneoplastik değişiklikler gösterilmiştir (29).

MD Anderson Cancer Center'da ise, araştırmacılar optikal spektroskopi aracılığı ile overdeki preneoplastik değişikliklerin in vivo biyopsiye gerek kalmadan saptanabileceğini ileri sürmüşlerdir (30).

Bu konu ile ilgili çalışmalar henüz başlangıç aşamasında olmakla birlikte, oldukça umut vericidir.

Over Kanserinde Oral Kontraseptifler

Doğurmamış kadınlarda over kanser riskinin arttığı Fatalla tarafından 1971 yılında 'Incessant ovulation'(Aralıksız ovulasyon) teorisi ile ortaya atılmıştır (31). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda devamlı ovulasyonun over kanseri etyolojisinde önemli rolü olabileceği ortaya konmuştur (32). Bunun yanı sıra, infertilite tedavisinde kullanılan hiperovulasyon oluşturan ovulasyon indüksiyonu ilaçlarıyla da bu riskin da-

ha da yükseldiği ileri sürülmüştür (33). Bu durum deneysel çalışmalarla da, ovulasyon indüksiyonu ilaçlarının over yüzey epitelinde malign transformasyonu başlatabildiği gösterilmiştir (34).

Ovulasyonu inhibe edici özellikleri ile oral kontraseptiflerin (OC) over kanseri riskini azaltabileceği ilk kez 1979 yılında Casagrande ve ark., tarafından ortaya atılmıştır (35). Bu konuda yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarına göre, genel populasyonda, OC kullanımı over kanseri riskini %40 düşürür (36-51). Minimal risk azalması için 6 ay- 2 yıl OC kullanımı gerekmektedir. OC 4-6 yıldan uzun süre kullanıldığında korunma belirginleşmektedir. Risk azalması kullanılan süre ile bağlantılı olarak son kullanımdan 10 yıl sonrasına kadar devam ediyor görünümündedir. OC bırakıldıktan 15 yıl sonra risk başlangıç düzeyine inmektedir (Tablo 2).

Pozitif aile öyküsü olan bir kadının 10 yıl OC kullanımı over kanseri riskini öyküde risk faktörü olmayan bir hastanın altına indirmektedir. BRCA mutasyonu taşıyıcılarında da over kanserine yakalanma odds oranını OC kullanımı düşürür. Ancak bu azalma anlamlı değildir. Günümüzde hereditör over kanserinde OC kullanımının over kanseri riskinde değişiklik oluşturmadığı kabul edilmektedir. Ayrıca OC kullanan bu hastalarda OC ile meme kanseri risk artışı olup olmadığı tartışmalıdır. Genel populasyonda, OC kullanımının meme ca riskini 1.24 kat arttırdığı bildirilmiştir (52). Hereditör meme over kanseri riski olanlarda OC kullanımının yaşam boyu meme kanseri riskini 3-11 kat arttırdığı ileri sürülmüştür (53).

OC kullanımı en az 5 yıl olduğunda yaklaşık % 50 over kanseri riski azalırken ovulatuvar siklus oranları yalnız %15 azalmaktadır. Bu durum, kemoprevensiyonu sağlayan mekanizmanın yalnızca 'aralıksız ovulasyon'un inhibisyonundan daha komplike olması olasılığını gündeme getirmektedir. Bu konuda, üzerinde durulan olasılıklar, OC'lerle gonadotropin inhibisyonu ve OC içerisindeki progestinlerin apoptozisi artırıcı etkisidir (54). Rodriguez ve ark., 2 yıl OC, progestin ve plasebo kullanımı sonrasında OC ve progestin kullananlarda over yüzeyinde apoptozis oranlarının %5'den %25'e çıktığını belirlemişlerdir (55).

Tablo 2: Oral kontraseptif kullanımı ve over kanseri ilişkisini irdeleyen çalışmalar (75)

Yazar	Yıl	Çalışma	Olgu	Kontrol	Odds oranı yada Rölatif Risk	%95 CI
Ness	2001	Olgu-Kontrol	727	1360	0,6	0,5-0,8
Siskind	2000	Olgu-Kontrol	794	853	0,57	0,4-0,82
Narod	1998	Olgu-Kontrol	207	161	0,5	0,3-0,8
Vessey	1995	Kohort	42	15292	0,3	0,1-0,7
Hankinson	1995	Kohort	260	121700	0,65	0,4-1,05
Rosenberg	1994	Olgu-Kontrol	441	2065	0,6	0,4-0,8
John	1993	Olgu-Kontrol	110	246	0,62	0,24-1,6
Parrazini	1991	Olgu-Kontrol	505	1375	0,7	0,5-1,0
Francheschi	1991	Olgu-Kontrol	971	2258	0,6	0,4-0,8
Parrazini	1991	Olgu-Kontrol	91	237	0,3	0,2-0,6
Gwinn	1990	Olgu-Kontrol	436	3833	0,5	0,5-0,7
CASH	1987	Olgu-Kontrol	546	4228	0,6	0,5-0,7
Tzounu	1984	Olgu-Kontrol	150	250	0,4	0,1-1,1
La Vecchia	1984	Olgu-Kontrol	209	418	0,6	0,3-1,0
Rozenberg	1982	Olgu-Kontrol	136	187	0,6	0,4-0,9
Cramer	1982	Olgu-Kontrol	144	139	0,11	0,04-0,33
Willett	1981	Olgu-Kontrol	47	464	0,8	0,4-1,5
Weiss	1981	Olgu-Kontrol	112	552	0,57	?

Son yıllarda giderek yaygınlaşan düşük doz östrojen içeren OC preparatlarının kemoprevensiyonda kullanımına ilişkin çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Düşük doz ile de yeterli korunma sağlanabildiğini ileri süren yayınların yanısıra, düşük dozlu OC ile over kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (56,57).

Over Kanserinde Analjezikler

NSAI ilaçların kolon kanserinde profilaktik etkisi bu ilaçların kemoprevensiyonda yaygın olarak kullanılabilmesini düşündürmüştür (58). Analjeziklerin over kanser riskini azaltıcı etkisini gösteren epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalar, henüz bu konuda yeterli kanıt oluşturmaktan uzaktır. Bazı gözlemsel çalışmalarda, analjeziklerin over kanserine yakalanma riskini de azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, bu sonucu oluşturma mekanizmaları belirli değildir. Son yıllarda, NSAI ilaçların, Cox2 enzim inhibisyonu yo-

luyla, lokal mediatörleri etkilediği ve ovulasyon inhibisyonuna ve apoptosise yol açtığı ileri sürülmüştür (59-62). Bunun dışında asetoaminofenin antigonadotropik etkisi hayvan deneyleri ile ortaya konulmuştur (63). Asetaminofen, molekülündeki fenil halkası ile östrojene ve asetil halkası ile de progesterona benzemektedir. Bu moleküler yapı, potansiyel anti-gonadotropik etkisini kısmen açıklayabilir.

Rodriguez ve ark., 1998 yılında 'Cancer Prevention Study II' çalışmalarında, günlük asetaminofen kullanan kadınlarda over kanserinden ölme olasılığının hiç kullanmamış olanlardan %45 daha az olduğunu bildirmişlerdir (RR 0.55) (64). Bu bulgu, aynı yıl Cramer ve ark.,'ca, en az 6 ay, haftada en az bir kez asetaminofen kullananlarda over kanseri gelişimi için odds oranının 0.52 olduğunu bildiren çalışmasıyla desteklenmiştir (65). En yüksek korunma ilacı günde bir kez 10 yıldan uzun süre kullananlarda elde edilmektedir. Aynı çalışmada, aspirin için OR 0.75 ve

Tablo 3: Analjezik kullanımı ve over kanseri riskini irdeleyen çalışmalar (75)

Yazar	Yıl	Analjezik	Olgu	Kontrol	Odds Oranı	%95CI
Moysich	2001	Aspirin	547	1094	1.00	0,73-1,39
		Asetaminofen	547	1094	0.56	0,34-0,86
Tavani	2000	Aspirin	749	898	0.93	0,53-1,62
Rosenberg	2000	NSAI	780	2053	0.50	0,20-0,90
		Asetaminofen	780	2053	0.90	0,60-1,40
Cramer	1998	Aspirin	563	523	0.75	0,52-1,10
		İbuprofen	563	523	1.03	0,64-1,64
		Asetaminofen	563	523	0.52	0,31-0,86

ibuprofen için 1.03 olarak hesaplanmıştır (65). Konuyla ilgili diğer çalışmalar, Tablo 3'de özetlenmiştir (65-68).

Over Kanserinde Fenretinid

Retinoidler Vit A'nın doğal türevleri ve sentetik analoglarıdır. Kemoprevensiyonda sellüler proliferasyonu inhibe edici ve differansiasyonu indükleyici özelliklerinin yanısıra sitostatik etkileri, büyüme faktörlerini inhibe edici etkileri, immun modülatör etkileri ve ekstrasellüler matriksi değiştirici etkileri de rol oynuyor olabilir (69). Fenretinid, (*N*-(4-hidroksifenil) retinamid/4HPR) Vitamin A'nın sentetik bir türevi olup, halen oral lökoplaki, meme ve akciğer kanserinde kemoprotektif ilaç olarak araştırılmaktadır.

Etkisini TGF'ler üzerinden gösterdiği ileri sürülmüştür. TGF- α ve TGF- β teka hücrelerinden salgılanır. TGF- α follikül gelişimini stimüle ederken TGF- β TGF- α 'nın etkisini inhibe eder. Over kanser hücreleri TGF- β 'ya yanıt verme özelliklerini yitirirler. TGF- β ve trans-retinoik asidin sinerjistik etkiyle over kanser hücrelerinde büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (70). Son yıllarda, kemoprotektif etki, özellikle apoptozisin, TGF- β ile düzenlendiği üzerinde durulmaktadır.

Formelli ve ark., (71), IGROV-1 over kanseri hücrelerinde fenretinidin antitümör aktivitesini bildirmişlerdir. Supino ve ark., (72) IGROV-1, A2780, SW626 ve OVCA432 over kanseri hücre kültürlerinde fenre-

tinidin doza bağımlı olarak büyümeyi inhibe ettiğini göstermişlerdir. Caliaro ve ark., retinoidlerle over kanseri hücre kültürlerinde sitokeratinlerin indüksiyonunun arttığı bildirilmiştir. Retinoidlerin bu hücrelerin differansiasyonunda da fonksiyonu olabilir.

NCI tarafından desteklenen çalışmada, Depalo ve ark., (73), T1T2N0M0 meme kanseri olgularında günde 200 mg fenretinid 5 yıl süreyle kullanmışlardır. Kontrol grubunda 6 over kanseri olgusu görülürken, çalışma grubunda over kanseri görülmemiştir. Fenretinidin koruyucu etkisi ilaç bırakıldığında kaybolmaktadır. Fenretinid kesildikten 10 ve 30 ay sonra 2 olgu da over kanseri gelişmiştir. Çalışmanın devamında, ortalama 121 aylık izlemi izleyerek fenretinid grubunda toplam 6, kontrol grubunda 10 over kanseri olgusu belirlenmiştir (74).

Fenretinid ve oral kontraseptiflerin overde histolojik etkilerinin belirlenmesi için BRCA mutasyonu taşıyan ve profilaktik ooforektomi uygulanmasını isteyen olgularda Fox Chase Cancer Center ve MD Anderson Cancer Center'da klinik deneyler sürdürülmektedir (GOG190 ve SPORES (Specialized Programmes of Research Excellence) çalışmaları). Profilaktik BSO uygulanan olgularda kemoprotektif ajanların etkileri, COX-2 inhibitörü analjezikler Alabama Üniversitesi, Oral kontraseptifler MD Anderson Cancer Center ve Retinoidler Fox Chase Cancer Center (GOG ile birlikte) araştırılmaktadır.

Herediter Over Kanseri ile İlgili Açıklanması Gereken Noktalar

- Genetik test ve danışmanın niteliği ve zamanlaması- Sosyal, etik ve psikolojik sorunların önlenmesi ve çözümü
- Tarama ve erken tanı yöntemleri- Üç boyutlu ultrasonografi ya da Doppler uygulamalarının etkinliği
- Olguların Yaşam nitelikleri- Genetik test, tarama programları, profilaktik cerrahi, cerrahi sonrası uzun HRT kullanımına bağlı meme kanseri risk artışı? Progesteron kullanımı ile meme üzerinde değişiklikler ?
- Genetik Geçişin Belirleyicileri ve Düzenleyicileri - RAD51 geninde 135C pleomorfizmi (BRCA2 ile ilişkili?)
- BSO sonrası primer peritonel kanserler-öngörülmesi, önlenmesi
- BRCA1 ve BRCA2 arasında fenotipik değişiklikler-Son çalışmalarda BRCA2 taşıyıcılarında görülen kanserlerin daha iyi prognozlu olabileceği yönünde yayınlar mevcuttur.
- Kemoprevensiyon: OC ve fenretinid kullanımının koruyucu etkileri
- BRCA-bağımlı over kanserlerinde hedefe yönelik tedavi: Hereditör over kanserlerinin proliferatif indeksleri daha yüksek-sitotoksik kemoterapötikler, radyasyon tedavisi/Cis-platin ve mitomisin C'ye artmış duyarlılıkları

KAYNAKLAR

1. Gotlieb WH, Baruch GB, Friedman E. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations. *Semin Surg Oncol.* 2000;19:20-7.
2. Piver MS, Wong C. Role of prophylactic surgery for women with genetic predisposition to cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41:215-24.
3. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber JE, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Neuhausen SL, Lynch HT, Weber BL. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1475-9.
4. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346:1616-22.
5. Weber BL, Punzalan C, Eisen A, Lynch HT, Narod SA, Garber JE, et al. Ovarian cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy (BPO) in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2000;67 (suppl 2):59 (abstract).
6. Eisen A, Rebbeck TR, Lynch HT, Lerman C, Ghadirian P, Dube MP, et al. Reduction in breast cancer risk following bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2000;67 (suppl 2):58 (abstract).
7. Scheuer L, Kauff N, Robson M, Kelly B, Barakat R, Satagopan J, Ellis N, Hensley M, Boyd J, Borgen P, Norton L, Offit K. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2002;20:1260-8.
8. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, Berkowitz RS, Muto MG. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2728-32.
9. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, Laub PB, Hogan WM, Rosenblum N, Boente MP, Lynch HT, Hamilton TC. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1810-20.
10. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G: Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer* 1993;71:2751-2755.
11. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Kase R, Fraumeni JF Jr. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet.* 1982;2(8302):795-7.
12. Sherman ME, Lee JS, Burks RT, Struewing JP, Kurman RJ, Hartge P. Histopathologic features of ovaries at increased risk for carcinoma. A case-control analysis. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:151-7.
13. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC: Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997;336:1465-1471.
14. Rubin SC. BRCA-related ovarian carcinoma. *Cancer.* 2003;97(9):2127-9.
15. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poyner EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000;283(17):2260-5.
16. Loft A, Lidgaard O, Tabor A: Incidence of ovarian cancer after hysterectomy: a nationwide controlled follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1296-1301.
17. Sightler SE, Boike GM, Estape RE, Averette HE: Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14-year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991;78:681-684.

18. Koves I, Vamosi-Nagy I, Besznyak I: Ovarian metastases of colorectal tumours. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:633-635.
19. Cornelison TL, Natarajan N, Piver MS, et al. Tubal ligation and the risk of ovarian carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1997;21:1-6.
20. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993;270: 2813-2818.
21. Ness RB, Grisso JA, Vergona R, et al. Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 2001; 12: 307-312.
22. Miracle-McMahill HL, Calle EE, Kosinski AS, et al. Tubal ligation and fatal ovarian cancer in a larger prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145:349-357.
23. Green A, Purdie D, Bain C, et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1997;71:948-951.
24. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:933-935.
25. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: A case-control study. *Lancet* 2001;357:1467-1470.
26. Ozols RF, Daly MB, Klein-Szanto A, Hamilton TC, Bast RC Jr, Brewer MA. Specific keynote: chemoprevention of ovarian cancer: the journey begins. *Gynecol Oncol*. 2003;88(1 Pt 2):S59-66.
27. Jacobs IJ, Kohler MF, Wiseman R, Marks J, Whitaker R, Kerns BJM, Humphrey P, Berchuck A, Ponder BAJ, Bast RC Jr: Clonal origin of epithelial ovarian cancer: Analysis by loss of heterozygosity, p53 mutation and X chromosome inactivation. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1793-1798.
28. Salazar H, Godwin A, Daly M, Laub P, Hogan W, Rosenblum N, Boente M, Lynch H, Hamilton T. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a preneoplastic phenotype in prophylactic oophorectomies. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1810-20.
29. Werness BA, Eltabbakh GH. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer: biologic, pathologic, and clinical features. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20(1):48-63.
30. Brewer MA, Mitchell MF, Bast RC. Prevention of ovarian cancer. *In Vivo*. 1999;13(1):99-106. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*. 1979;2(8135):170-3.
31. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971, 2:163.
32. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1212-20.
33. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*. 1994, 331:771-6.
34. Testa JR, Getts LA, Salazar H, Liu Z, Handel LM, Godwin AK, Hamilton TC. Spontaneous transformation of rat ovarian surface epithelial cells results in well to poorly differentiated tumors with a parallel range of cytogenetic complexity. *Cancer Res*. 1994, 54:2778-84.
35. Casagrande JT, Pike MC, Henderson BE. Oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1978, 308:843-4.
36. Siskind V, Green A, Bain C, et al. Beyond ovulation: Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2000;1 1:106-110.
37. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives—findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995;71:1340-1342.
38. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995;76:284-290.
39. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139:654-661.
40. John EM, Whittemore AS, Harris R, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of seven US case control studies. Epithelial ovarian cancer in black women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:142-147.
41. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer: An Italian case control study. *Eur J Cancer* 1991;27:594-598.
42. Franceschi S, Parazzini F, Negri, E, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer. III Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991;49:61-65.
43. Parazzini F, Restelli C, La Vecchia C, et al. Risk factors for epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Epidemiol* 1991;20:871-877.
44. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43:559-568.
45. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction of risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987;316:650-655.
46. Tzonou A, Day NE, Trichopoulos D, et al. The epidemiology of ovarian cancer in Greece: A case-control study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:1045-1052.
47. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A. Oral contraceptive use and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1984;50:31-34.
48. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982;307:1047-1051.
49. Willett WC, Bain C, Hennekens CH. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer. *Cancer* 1981;48:1684-1687. Weiss NS, Lyon JL, Liff JM, et al. Incidence of ovarian cancer in relation to the use of oral contraceptives. *Int J Cancer* 1981;28:669-671.
50. Wu ML, Whittemore AS, Paffenbarger RS Jr, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1988;128:1216-1227.

51. Gross TP, Schlesselman JJ, Stadel BV, et al. The risk of epithelial ovarian cancer in short-term users of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 1992;136:46-53.
52. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*. 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
53. Friedenson B. A current perspective on genetic testing for breast and ovarian cancer: the oral contraceptive decision. *MedGenMed*. 2001;2;3(6):2.
54. Bast RC, Brewer MA: A multicenter randomized double-blinded trial of oral contraceptives and/or fenretinide as chemopreventive agents: Modulation of biomarkers and spectral properties in high risk women. Protocol GYN 99-066, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.
55. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL: The effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis. *J Soc Gynecol Invest* 1998;5:271-276.
56. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol* 2000; 152:233-241.
57. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, et al. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:32-38.
58. Ahnen DJ. Colon cancer prevention by NSAIDs: What is the mechanism of action? *Eur J Surg Suppl* 1998;582:111-114.
59. Murdoch WJ, Lund SA. Prostaglandin-independent anovulatory mechanism of indomethacin action: Inhibition of tumor necrosis factor alpha-induced sheep ovarian cell apoptosis. *Biol Reprod* 1999;61:1655-1659.
60. Espey LL, Kohda H, Mori T, et al. Rat ovarian prostaglandin levels and ovulation as indicators of the strength of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins* 1988;36:875-879.
61. Ando M, Kol S, Irahara M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) block the late, prostanoid-dependent/ceramide-independent component of ovarian IL1 action: Implications for the ovulatory process. *Mol Cell Endocrinol* 1999;157:21-30.
62. Rodriguez-Burford C, Barnes MN, Oelschlager DK, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) on ovarian carcinoma cell lines: Preclinical evaluation of NSAIDs as chemopreventive agents. *Clin Cancer Res* 2002;8:202-209.
63. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of acetaminophen in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP Technical Report 394. Research Triangle Park, NC, 1993.
64. Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE, et al. Paracetamol and risk of ovarian cancer mortality in a prospective study of women in the USA. *Lancet* 1998;352:1354-1355.
65. Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, et al. Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998;351:104-107.
66. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, et al. Aspirin, and ovarian cancer: An Italian case-control study. *Ann Oncol* 2000;11:1171-1173.
67. Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, et al. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:903-906.
68. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, et al. A case-control study of analgesic use and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:933-937.
69. Daly MB, Ozols RF, Klein-Szanto AP, Litwin S, Wu H: An exploratory evaluation of fenretinide (4-HPR) as a chemopreventive agent for ovarian carcinoma. Protocol GOG #0190. Fox Chase Cancer Center.
70. De The H, Marchio A, Tiollais P, Dejean A: Differential expression and ligand regulation of the retinoic acid receptor α and β genes. *Embo J* 1989;8:429-433.
71. Formelli F, Clerici L: Synthetic retinoid fenretinide is effective against a human ovarian carcinoma xenograft and potentiates cisplatin activity. *Cancer Res* 1993;53:5374-5376.
72. Supino R, Crosti M, Clerici M, Warlters A, Clerici L, Zunino F, Formelli F: Induction of apoptosis by fenretinide (4HPR) in human ovarian carcinoma cells and its association with retinoic acid receptor expression. *Int J Cancer* 1996;65:491-497.
73. DePalo G, Veronesi U, Camerini T, Formelli F, Mascotti G, Boni C, Fosser V, Del Vecchio M, Campa T, Costa A, Marubini E. Can fenretinide protect women against ovarian cancer? *J Natl Cancer Inst* 1995;87:146-147.
74. De Palo G, Mariani L, Camerini T, Marubini E, Formelli F, Pasini B, Decensi A, Veronesi U. Effect of fenretinide on ovarian carcinoma occurrence. *Gynecol Oncol*. 2002;86:24-7.
75. Barnes MN, Grizzle WE, Grubbs CJ, Partridge EE. Paradigms for primary prevention of ovarian carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:216-25.