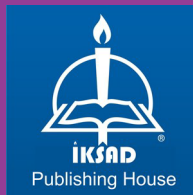


OVER KANSERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Current Approaches and Evaluation of Treatment Methods in Ovarian Cancer)

Yasemin AFŞİN
Zeynep KAMALAK

Editör:
Aysun EKİNCİ



OVER KANSERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

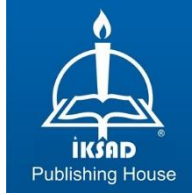
(Current Approaches and Evaluation of Treatment Methods in
Ovarian Cancer)

Yasemin AFŞİN^{1*},

Zeynep KAMALAK^{2**},

Editör:

Aysun EKİNCİ³



¹ Uzm. Dr., ORCID ID:0009-0006-4603-6510 Mail: yasminafsin@gmail.com

² Doç. Dr., Kamalak Women's Health Aesthetics and Obstetrics Clinic, Erzurum, Turkey.

³ Doç. Dr., ORCID ID:0000-0002-0547-41-39 Mail: :draysunekinci@gmail.com

Copyright © 2022 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods,
without the prior written permission of the publisher, except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses
permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2022©

ISBN: 978-625-6404-37-3

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2022

Ankara / Turkey

Size = 16x24 cm

PREFACE

Ovarian cancer is not a single disease and can be divided into at least five different histological subtypes with different identifiable risk factors, cells of origin, molecular composition, clinical features, and treatments. Ovarian cancer is a global problem, it is typically diagnosed at a late stage and there is no effective screening strategy. Standard treatments for newly diagnosed cancer consist of cytoreductive surgery and platinum-based chemotherapy. Chemotherapy, anti-angiogenic agents and poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors are used in relapsed cancer, and immunological treatments are tried. High-grade serous carcinoma (HGSC) is the most commonly diagnosed form of ovarian cancer and is typically very sensitive to platinum-based chemotherapy at diagnosis. But in addition to other histologies, HGSCs frequently relapse and become increasingly resistant to chemotherapy. In conclusion, understanding the mechanisms underlying platinum resistance and finding ways to overcome them are active areas of study in ovarian cancer. It is sometimes possible to prevent cancer with newly developed methods and early diagnosis. In line with the studies, there is a need for many studies that will eliminate ovarian cancer.

İÇİNDEKİLER

PREFACE.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
GİRİŞ	5
Yumurtalık kanserinin histolojik alt tipleri.....	7
Epidemiyoloji.....	15
İnsidans ve Mortalite	15
Risk faktörleri	16
Genetik.....	16
Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi	24
Üreme faktörleri	25
Ek faktörler	26
Moleküler değişiklikler	28
DNA onarım mekanizmaları ve yumurtalık kanseri	29
HGSC.....	31
Diğer epitelyal alt tipler.....	34
Öncü lezyonlar	35
Bağışıklık sistemi ve tümör mikro ortamı	36
Kemoterapi direnci	37
Teşhis, tarama ve önleme	38
Teşhis	38
Önleme.....	40
Tarama	42
PELVİK MUAYENE.....	43
CA-125 L SEVİYE	43
TRANVAJİNAL ULTRASON	44
Tarama Önerileri	45
YÜKSEK RİSKLİ KADINLAR	46

Hücresele Yaşlanma.....	49
Yumurtalık Kanseri Tedavisinde Hücresele Yaşlanma	54
Yeni teşhis edilen yumurtalık kanseri.....	68
Yaşam kalitesi	73
Gelişmekte olan terapiler.....	75
KAYNAKLAR	82

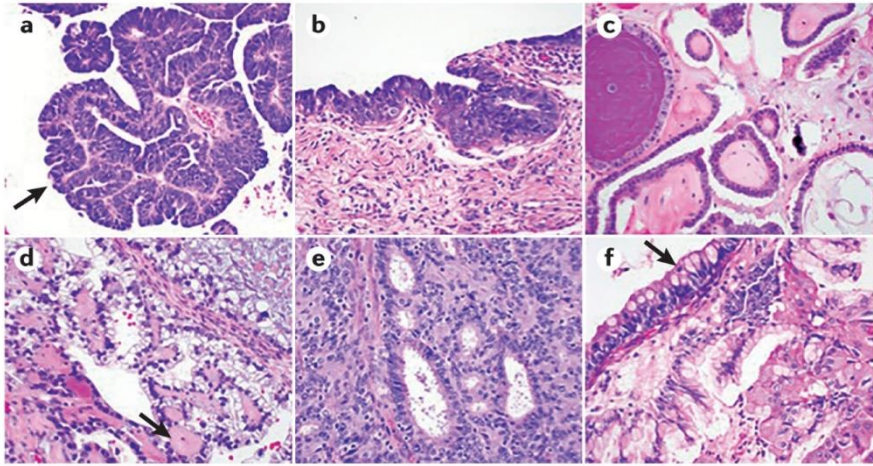
GİRİŞ

Over kanseri jinekolojik maligniteler içinde en ölümcül olanıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 22.000'den fazla yeni yumurtalık kanseri vakası teşhis edilmekte ve yılda 14.000'den fazla ölümlerle sonuçlanmaktadır [1]. Cerrahi ve kemoterapi tedavileri ile yeni over kanseri teşhisi konmuş tedavilerine rağmen, evre III veya IV hastalık teşhisi konan kadınlar için 5 yıllık sağkalım oranı <math>< 25\%</math>'tir. Bu hastaların >math>80\%</math>i başlangıçta tedaviye yanıt verecek olsa da, çoğunluğu sonunda nüks eder ve sonunda kemoterapiye dirençli hastalık geliştirir. Bevacizumab'ı kemoterapiye dahil eden çalışmalar da dahil olmak üzere son klinik çalışmaların sonuçlarına göre genel sağkalımda kesin bir artış olmadığı için geleneksel tedaviler için yeni bir yol oluşturacağını göstermektedir. Sonuç olarak, bu hastalar için yeni tedavi stratejileri ve büyük çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bunlar arasında, immünoterapi, kanser hücrelerinin immün tanıma ve immün düzenlemesinin moleküler temelini son zamanlarda gelişen anlayışı ile önemli ilgi çekmiştir. Bu müdahaleler, bağışıklık kontrol noktası blokajı, kanser aşılı ve kanser hücre hattında hücre tedavisini içermektedir. Aslında birkaç bağışıklık kontrol noktası inhibitörü yakın zamanda Gıda ve İlaç İdaresi tarafından melanom, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), renal hücreli karsinomlar, mesane kanseri ve klasik Hodgkin lenfoma dahil olmak üzere çeşitli kanserler için onaylanmıştır. Kanser aşılı, hücre bazlı terapi, immün kontrol noktası blokajı ve onkolitik virüs bazlı terapiyi içeren immün terapilerdeki ilerleme uzun süreli kalıcı tedavi oluşturmak için

tartışmaya açık olduğu görülmektedir. Yumurtalık kanseri tek bir hastalık değildir ve tanımlanabilir farklı risk faktörleri, orijin hücreleri, moleküler bileşimleri, klinik özellikleri ve tedavileri olan en az beş farklı histolojik alt tipe bölünebilir. Yumurtalık kanseri küresel bir sorundur, tipik olarak geç bir aşamada teşhis edilir ve etkili bir tarama stratejisi yoktur. Yeni teşhis edilen kanser için standart tedaviler, sitoredüktif cerrahi ve platin bazlı kemoterapiden oluşmaktadır. Over kanserinde kemoterapi, anti-anjiyojenik ajanlar ve poli(ADP-riboz) polimeraz inhibitörleri kullanılmakta olup immünolojik tedaviler denenmektedir. Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC), yumurtalık kanserinin en sık teşhis edilen şeklidir ve teşhis sırasında tipik olarak platin bazlı kemoterapiye çok duyarlıdır. Ancak diğer histolojilere ek olarak, HGSC'ler sıklıkla nükseder ve kemoterapiye giderek daha dirençli hale gelir. Sonuç olarak, platin direncinin altında yatan mekanizmaları anlamak için yumurtalık kanserinde aktif bir çok çalışma alanları oluşturulması gereklidir. Yüksek yumurtalık kanseri riski ile ilişkili genlerin (örn.*BRCA1* ve *BRCA2*), hem de HGSC'nin seröz tubal intraepitelyal karsinom olarak adlandırılan bir öncü lezyonu olup bu hastalığı önceden keşfetmek ve önleme stratejileri geliştirme konusunda umut vaat etmektedir.

Bir zamanlar tek bir antite olarak düşünülmesine rağmen yumurtalık kanseri farklı tanımlanabilir risk faktörleri orijin hücreleri, moleküler bileşimleri, klinik özellikleri ve tedavileri olan farklı histolojik alt tiplere bölünebilir. Bu histolojik alt tipler yumurtalık kanserlerinin % 90'ını oluşturan ve seröz, endometrioid şeffaf hücreli ve müsinoz

karsinomları içeren epitelyal kanserleri içermektedir. Bu tipler arasında en sık teşhis konulan yüksek dereceli seröz karsinomdur (HGSC). Histolojik ve klinik olarak, düşük dereceli endometrioid karsinom ve düşük dereceli seröz karsinom (LGSC) yüksek dereceli ile karşılaştırıldığında farklı olup HGSC ise yüksek dereceli endometrioid karsinoma benzer yapılar göstermektedir [2, 3]. Bir başka taraftan nadir histolojiler arasında belirsiz bir doku orijini olan küçük hücreli karsinom (ağırlıklı olarak genç kadınlarda ortaya çıkan ciddi bir kanser, ortalama tanı yaşı 25) ve karsinosarkom (aynı zamanda ciddi bir kanser) yer alır [4, 5]. Yumurtalık kanserlerinin %10'unu oluşturan germ hücreli tümörler ve seks kord stromal tümörleri dahil epitelyal olmayan yumurtalık kanserleri bu primer'de ele alınmamıştır.



Şekil 1.

Yumurtalık kanserinin histolojik alt tipleri

a Yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC) şiddetli nükleer atipi yüksek nükleer-sitoplazmik oran ve bol miktarda mitoz ile

karakterizedir. Papiller yapı (ok) da sıklıkla mevcuttur. **b** | Seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) lezyonları, şiddetli atipi mitozlar ve polarite eksikliği ile HGSC ile aynı morfolojik özellikleri paylaşır. STIC lezyonlarının HGSC için öncü olduğu düşünülmektedir. **ç** | Düşük dereceli seröz karsinom (LGSC), papiller yapı gösterir, ancak yalnızca hafif nükleer atipi ve daha düşük bir nükleer-sitoplazmik oran gösterir. **d** | Berrak hücreli karsinom sitoplazmanın sık sık temizlenmesi ve stromal hyalinizasyon (ok) ile birlikte büyük atipik tümör hücreleri ile karakterize edilir. **e** | Endometrioid adenokarsinom endometriyal bezleri özetleyen ve hücresel yapı ve nükleer atipiye göre derecelendirilen bez oluşumu ile karakterize edilir. **f** | Müsinöz adenokarsinom sık goblet hücresi formlarının mevcut olduğu (ok) müsin dolu tümör hücrelerini gösterir [6].

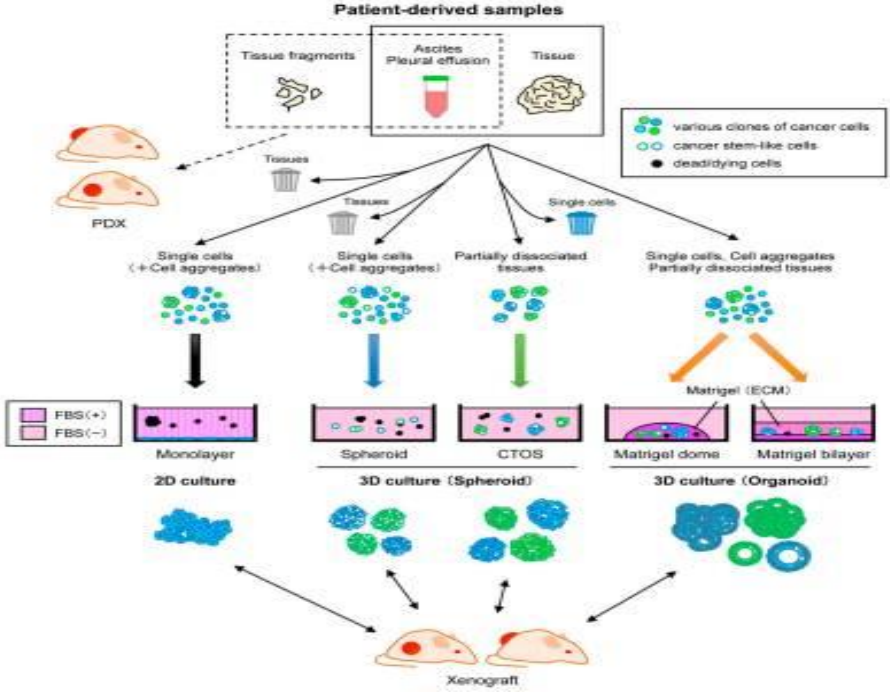
Yumurtalık kanseri en yıkıcı jinekolojik kanserdir. Birçok cerrahi teknik ve kemoterapinin geliştirilmesinden sonra bile genel beş yıllık sağkalım oranı hala %47 kadar düşüktür [7]. Hastalara erken evrelerde teşhis konulursa tedavi edilmesi mümkün olabilmektedir. Fakat spesifik olmayan semptomların ortaya çıkması ve güvenilir biyobelirteçlerin olmaması nedeniyle erken teşhis genellikle zordur. Birçok histolojik varyasyon ile OC oldukça heterojen bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Gerçekten de OC'nin yaklaşık %90'ını oluşturan epitelyal OC genellikle histolojik olarak farklı birçok alt tipte sınıflandırılır. Başlıca alt tipler arasında seröz karsinom, endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom ve müsinöz karsinom bulunur. Son zamanlarda epitelyal OC

OC'nin biyolojik özelliklerini vurgulamak için histopatolojik moleküler biyolojik ve genetik analizlerden elde edilen sonuçları birleştirerek iki genel kategoriye ayrılabilir. Tip 1 kanserler yavaş büyür ve düşük dereceli seröz karsinom (LGSC) müsinöz karsinom, endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom ve geçiş karsinomu içerir. Tip 2 kanserler hızla ilerler ve yüksek dereceli seröz karsinom (HGSC) farklılaşmamış karsinom ve karsinosarsioma içerir [8]. Yumurtalık kanserlerinin bu ikili modeli daha ayrıntılı sınıflandırma sağlamak için revize edilmeli ve daha çok genişletilmelidir [9]. Araştırmacılar çoğu epitelyal OC'nin yumurtalık yüzey epitelinden (OSE) türeyeceğini otomatik olarak varsayıyorlardı, ancak yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlar doğrultusunda kanser hücresinin histolojik alt tiplere göre farklılık gösterebileceğini güçlü bir şekilde göstermektedir. Örneğin HGSC'nin ağırlıklı olarak seröz tubal intraepitelyal karsinom (STIC) olarak bilinen pre-malign lezyonlar aracılığıyla fallop tüplerindeki salgı hücreleri veya progenitor hücrelerden kaynaklandığı tespit edilmiştir [10]. Endometrioid karsinom ve berrak hücreli karsinom, endometriozis öyküsü ile yüksek oranda ilişkilidir. Yumurtalık üzerine implante edilen endometriyal hücreler tümörlerin muhtemelen kökenini oluşturmaktadır. Genom analizi sonucunda histolojik alt tiplerin altında mutasyon profillerindeki farklılıkların yattığını ortaya çıkardı. TP53 , HGSC'de %95 gibi yüksek bir oranda münhasıran mutasyona uğrarken, RAS ve BRAF sıklıkla LGSC'de mutasyona uğradığını göstermektedir [11]. KRAS mutasyonu aynı zamanda müsinöz karsinomda da rol oynamaktadır. Berrak hücreli karsinom, ARID1A PIK3CA , TERT promotör mutasyonları ile karakterize edilir ve

endometrioid karsinom PTEN , PIK3CA ile karakterize edilmektedir. Ayrıca ARID1A ve CTNNB1 mutasyonlarında karakterize olduğu görülmektedir [12]. Bununla birlikte, bazı tümörler bu tipik özelliklerle tutarlı değildir. Dolayısıyla her bir OC alt tipinin karsinogenezinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. OC'nin oldukça heterojen doğasına rağmen yumurtalık kanserinin standart tedavisi stereotipik olarak klinik cerrahi ve ardından platin-taksan kemoterapisinden oluşur. Dört ana alt tipten oluşan şeffaf hücreli karsinom ve müsinöz karsinom kemoterapiye dirençli olma eğilimindedir [13]. Ayrıca ilk kemoterapiden sonra kanserin tekrar ortaya çıkışı sıklıkla platine dirençli hastalıklarla sonuçlanarak genel olarak düşük olduğu görülmekte ve beş yıllık sağkalım oranlarına yol açmaktadır. Bu sorunun üstesinden gelmek için bazı yeni terapötik ajanlar OC için denenmektedir. Temsili örnekler genellikle BRACA1 veya BRCA2'nin inaktivasyonundan kaynaklanan homolog rekombinasyon onarımında yetersiz vakalar için PARP inhibitörlerini içermekte olup vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı moleküler hedefli ajanlar olduğu görülmektedir. [14]. Bununla birlikte yumurtalık kanserinin tedavi seçenekleri hala sınırlıdır ve yeni terapötik seçenekler gerektirmektedir. Etkili ilaç keşfi için in vivo insan tümörlerinin biyolojik özelliklerini tam olarak taklit eden prelinik modeller çok değerli olacaktır. Bu bağlamda hasta kaynaklı materyaller günümüzde vazgeçilmez hale gelmektedir. Son zamanlarda alternatif tıbbın uygulanmasıyla birlikte her hasta için etkili terapötik stratejileri geliştirmek için yüksek verimli genom dizileme analizi uygulandı [15]. İlaçların in vitro olarak hücrelere veya ksenogreftlere doğrudan

uygulanması yoluyla hastadan türetilen hücrelerle yapılan analizler bu nedenle ilaç tepkisini tahmin etmede yardımcı olacaktır.

Bu tür hastadan türetilmiş modeller özellikle birincil hücre kültürü, diğer hayati organların kanserlerinin aksine şimdiye kadar OK yoğun bir şekilde geliştirilmemiştir. Bunun OC'ye özgü herhangi bir teknik zorluktan mı kaynaklandığı yoksa araştırmacıların OC için hastadan türetilmiş materyal elde etmeye çalışmadıkları açık değildir. Bu çalışmada çeşitli hasta kaynaklı platformların mevcut durumunu kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmekte ve OC araştırmasında atlatılması gereken potansiyel sorunlar hakkında perspektifler kazanmak için OC'deki her sistemin artılarını ve eksileri ele alınmaktadır.



Şekil 2.

Çeşitli klinik örneklerden hasta kaynaklı kanser modelleri oluşturmaya yönelik temsili yaklaşımlar bulunmaktadır. Hastadan türetilen ksenogreftler (PDX'ler) klinik numunelerin immün yetmezliği olan farelere doğrudan aşılınmasıyla üretilmektedir. Tek katmanlı kültür yaygın bir kültür yöntemidir ancak birincil tümörlerden alınan hücreler genellikle agresif bir yapıya girerek spesifik klonların pozitif seçimine yol açmaktadır. Kanser dokusu kaynaklı sferoidler (CTOS) yöntemi, kanser hücrelerinin hücre-hücre temasını sürdürerek kültürü başlatırlar. Matrigel gibi hücre dışı matrisin (ECM) varlığında organoid kültür devreye girerek heterojenliği ve farklılaşmayı korumakta hemde normal kanser hücrelerini çoğaltabilmektedir. Yumurtalık kanserinin

CTOS'u henüz belgelenmemiştir [16]. Yumurtalık kanserini erken evrede teşhis etmek zordur. Bu nedenle bir çok araştırma yapılmakta ve halen devam ettiğini söyleyebiliriz.

Yumurtalık kanseri genellikle ciddi bir prognoza işaret eder ve bununla birlikte birçok metastatik epitelyal kanserlerin aksine ileri seviyeye ulaşmış olan hastalığı bir hasta alt grubunda tedavisi mümkün olabilmektedir. Bunların yanı sıra daha az toksisite ile uygulanabilen etkili kemoterapinin ortaya çıkışı nihai olarak iyileşmeyen birçok hasta için umut verici olduğunu söyleyebiliriz. Kadınlarda kontrolü sağlayan doktorların ve diğer yardımcı sağlık personelinin yumurtalık kanserine aşina olması önemlidir. Bu yazıda bu hastalığın önlenmesi tanı ve tedavisinde önemli noktalar gözden geçirilmektedir. Birçok kanserde olduğu gibi ilerleyen yaş yumurtalık kanseri gelişimi için en önemli risk faktörüdür. 40 ila 79 yaşları arasında risk 100.000'de 15,7'den 54'e yükselir. Ortalama kansere yakalanan hastalardaki tanı yaşı 59'dur. Yumurtalık kanseri gelişimi için yaş dışında en güçlü risk faktörü hastalığın ailesel öyküsüdür. Tüm epitelyal yumurtalık kanserlerinin en az %5 ila %10'unun bir mutant genin germ hattı kalıtımının yüksek penetrasyon ile otozomal dominant duyarlılık kazandırdığı kalıtsal bir yatkınlıktan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Ailesel olduğu düşünülen yumurtalık kanserlerinin ortalama başlangıç yaşı genel popülasyondaki yumurtalık kanserinininkinden önemli ölçüde daha düşüktür.

Bazı yumurtalık kanserleri yumurtalık dışındaki bölgelerden kaynaklanır. Örneğin, birçok yumurtalık HGSC'si muhtemelen fallop

tüpünden kaynaklanır ve yumurtalık kanserinin bazı alt gruplarının peritondan kaynaklandığı gösterilmiştir [17, 18]. Bununla birlikte berrak hücreli ve endometrioid karsinomlar uterusun dışında bulunan endometrial dokudan (endometriozis) kaynaklanabilir. Yeni WHO sınıflandırmasına göre bu yumurtalık kanseri türlerinin çoğu artık "yumurtalık veya tüp kanseri" olarak yeniden sınıflandırılacaktır. Yumurtalık kanserinin erken teşhisi için etkili tarama stratejileri mevcut değildir. Ancak BRCA1 veya BRCA2'de germ hattı mutasyonları olanlar gibi yumurtalık kanseri geliştirme riski yüksek olan bireyler vardır.(homolog rekombinasyon yoluyla DNA hasarının onarımında yer alan proteinleri kodlayan) veya yüksek yumurtalık kanseri gelişme riski ile ilişkili diğer genler tanımlanabilir. Bu bireyler için bilateral salpingo-oofektomi (yumurtalıkların ve fallop tüplerinin çıkarılması) gibi risk azaltıcı cerrahi yoluyla yumurtalık kanseri riskini azaltmaya yönelik stratejiler uygulanmıştır. Ortalama yumurtalık kanseri gelişme riski olan kadınlarda tarama stratejileri öncelikle biyobelirteç CA125'e ve transvajinal ultrasonografi kullanımına odaklanmıştır. Bu tarama yöntemlerinin kombinasyonları erken evre kanserlerin saptanmasında başarı göstermiştir. Ancak henüz hasta ölümlerinde kesin iyileşmeler göstermemiştir [19, 20].

Yeni teşhis edilen yumurtalık kanserine karşı en aktif terapötik ajanlar ya paklitaksel ya da docetaksel ilavesiyle platin analoglarıdır) [21]. Yeni teşhis edilmiş yumurtalık kanserinin birinci basamak tedavisi için tedavi yöntemlerine baktığımızda ya birincil cerrahi sitoredüksiyonu (tümörleri küçültmek) ve ardından kombinasyon

platin bazlı kemoterapiyi veya neoadjuvan kemoterapiyi (NACT; ameliyattan önce kemoterapi uygulaması) ve ardından aralıklı cerrahi sitoredüksiyonu ve Ameliyattan sonra İlk kemoterapiyi içermektedir. Platin bazlı kemoterapiden sonra kanserin tekrarlaması ileri evre kanser teşhisi konan kadınlar için çok yaygındır. Bu kadınlarda kanser tedavisindeki en zor konu sonunda platin direncinin gelişmesidir. Tekrarlayan yumurtalık kanseri tedavisi için yeni terapötiklerdeki gelişmeler arasında anjiyogenez inhibitörleri yani poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörleri (DNA hasarının onarımını bloke eden) ve immünoterapi ajanları yer almaktadır. Hem yeni teşhis edilmiş hem de tekrarlayan yumurtalık kanserinin tedavisi için birinci basamak tedavinin bir parçası olarak PARP inhibitörlerini kullanan stratejiler ve bu tedavilerin kombinasyonları devam etmektedir. Genel olarak yumurtalık kanserinin bireysel histolojik alt tiplerinin farklı genomik yapısına dayanan yumurtalık kanseri tedavisi gelişmektedir. Primer olarak adlandırılan tümör moleküllerin biyolojisine ek olarak epidemiyoloji ve bilinen risk faktörlerini gözden geçirmektedir. Bu primer ayrıca hastanın yaşam kalitesini artırmakta ve kanserin önlenmesinde büyük önem arz etmektedir.

Epidemiyoloji

İnsidans ve Mortalite

Küresel olarak her yıl 225.500 yeni yumurtalık kanseri vakası teşhis edilmekte ve 140.200 kansere özgü ölüm meydana gelmektedir [22]. İnsidans ve hayatta kalma oranları ülkeye göre değişiklik

göstermekte olup Rusya ve Birleşik Krallık en yüksek yumurtalık kanseri oranlarına sahip olurken Çin en düşük oranlara sahip olduğu görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 22.280 yeni vaka ortaya çıkıyor ve 2016 için öngörülen ölüm sayısı 14.240'dır. İlginç bir şekilde, 1998 ve 2008 yılları arasında yıllık yumurtalık kanseri insidansı <65 yaş kadınlar için %1.09 ve ≥65 yaş kadınlar için %0.95 azalmış olup hormonal tedavi reçetelerinin değişen modelinden etkilenmiş olması yüksek olasılıklı olduğu görülebilmektedir. Ayrıca yumurtalık kanseri riskinin azalması yumurtalık kanseri ile hormon replasman tedavisinin kullanımı arasındaki ilişkili olabileceği düşünülmektedir [23]. Son on yılda mortalitede minimal iyileşme gözlemlenmektedir [24]. ABD Gözetim Epidemiyoloji ve son sonuçlar neticesinde yumurtalık kanseri olan tüm hastalar için genel sağkalımın oranı %45,6 olduğunu bildirmektedir. Ancak bu ilk tanıdaki evreye göre büyük ölçüde değişmektedir. Evre I kanseri olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %92,1 iken, evre III ve evre IV kanseri olan hastalarda %25'tir.

Risk faktörleri

Genetik faktörler, yaş, menopoz sonrası hormonal tedavi kullanımı, kısırlık ve doğurmamışlık dahil olmak üzere çeşitli faktörler yumurtalık kanseri gelişme riskini artırabilir.

Genetik

Bir dizi genetik faktör yumurtalık kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Germline *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları yumurtalık

kanseri için bilinen en önemli genetik risk faktörleri olup her iki mutasyon da hastaların %17'sine varan oranda bulunduğu görülmüştür [25]. Ayrıca *BRCA'daki mutasyonlar meme kanseri (BRCA1 ve BRCA2), pankreas kanseri (BRCA2), prostat kanseri (BRCA2), melanom (BRCA2) ve muhtemelen seröz endometrial kanser (BRCA1) gibi diğer kanserlerin riskini artırmakta ve bu genlerin kalıtımı kapsamlı bir şekilde incelenmektedir [26]. Epitelyal yumurtalık kanserinin çoğu alt tipi germ hattı BRCA mutasyonları ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak HGSC'ler en yaygın olarak kabul edilmekte olup müsinözün alt tipleri ile nadiren ilişkilidir. Yumurtalık kanseri olan ancak BRCA1 ve BRCA2 için en şiddetli tip olan kadınlara kıyasla germ hattı BRCA mutasyonları taşıyan yumurtalık kanserli kadınlar için sağkalım tedavi sonucu iyileştiği görülmektedir [27]. Germline BRCA2 mutasyonlar, germline BRCA1 mutasyonlarına kıyasla daha yüksek genel hayatta kalma ile ilişkili olduğu görülmektedir. Çünkü muhtemelen BRCA2 gelişmiş platin duyarlılığına ve dolayısıyla kanser hücrelerinin BRCA1'den daha fazla öldürülmesine neden Olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [27]. Hem BRCA mutasyonunun gen içindeki konumu hem de mutasyonun tipi de yumurtalık kanseri gelişme riskini etkileyebilmektedir. Meme kanseri veya yumurtalık kanserinin oluşma riski teşhis anında yaşı ve germ hattı BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları olan hastalarda mutasyon tipine göre değişiklik gösteren nükleotid pozisyonu ve mutasyonun fonksiyonel sonucuna göre değişmektedir.*

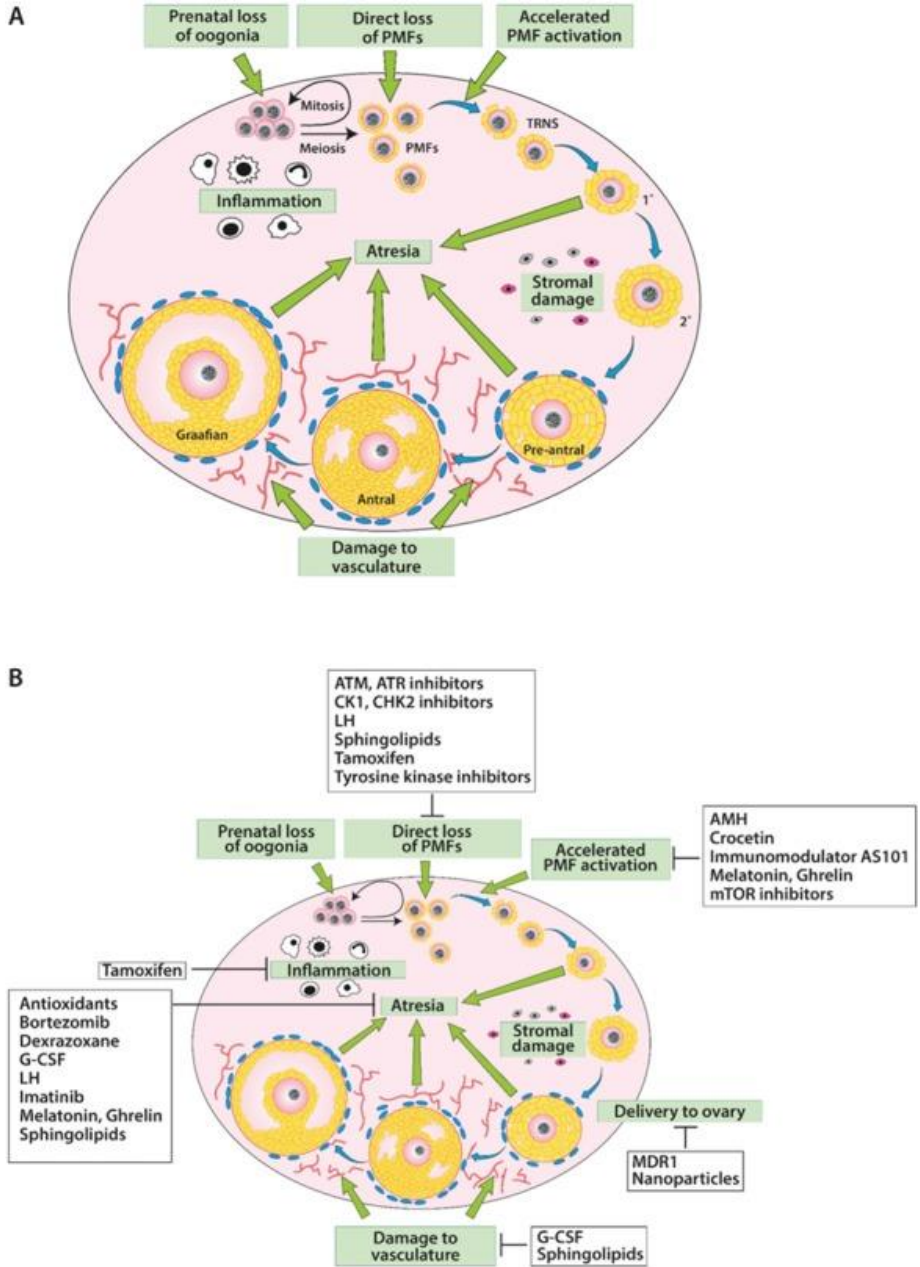
Lynch sendromu gibi diğer kalıtsal bozukluklar yumurtalık kanseri riskini artırabilmektedir. Lynch sendromu kolorektal, endometriyal ve yumurtalık kanserleri ile ilişkilidir. Ancak idrar yolu, mide, ince bağırsak ve safra yolları kanserleri ile de ilişkili olduğunda görülmüştür. Sendrom farklı frekanslarda mutasyona uğrayan DNA mismatch onarım sistemi genlerinde (*MLH1* , *PMS2* , *MSH2* veya *MSH6*) bir germ hattı mutasyonunun kalıtımı ile karakterize edilmektedir [28]. Lynch sendromuyla ilişkili yumurtalık kanseri olan hastaların ortalama başvuru yaşı 48'dir (Lynch sendromu olmayanlarda ortalama yaş ~68'dir), hastaların %50'sinde kanserin I. evrede olduğu görülmektedir. Ek olarak Lynch sendromlu hastalarda endometrioid ve şeffaf hücreli karsinomlar diğer yumurtalık kanseri için tahmin edilenden daha yaygındır [29]. Hem BRCA hem de DNA uyumsuzluğu onarım yolları DNA onarımında yer alsa da, bu kalıtsal mutasyona uğramış genlerle ilişkili belirli organlarda kanserlerin neden ortaya çıktığının altında yatan belirli mekanizmalar bilinmemektedir.

Kanserin ve tedavisinin kadın üreme işlevi üzerindeki etkileri giderek daha iyi belgelenmektedir. Genel olarak popülasyonla karşılaştırıldığında kadınların kanser teşhisi ve tedavisinden sonra hamile kalma olasılığı %38 daha az olduğu görülmekte ve kanserin tüm teşhis gruplarında dahil olmak üzere sonraki gebeliklerin olasılığındaki azalmayla da ilişkilidir. Bu durum göz önüne alındığında artık hastaları tedavinin zararlı etkilerinden korumak için yöntemler geliştirmeye acil bir ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu kitap yumurtalığı kemoterapinin neden olduğu hasara karşı korumaya yönelik potansiyel tedavilerin

etkinliğini ve bugüne kadar yalnızca klinik öncesi çalışmalar değerlendirmektedir. Ayrıca hayvan modelleri için bildirilen çalışmalarında içine almaktadır.

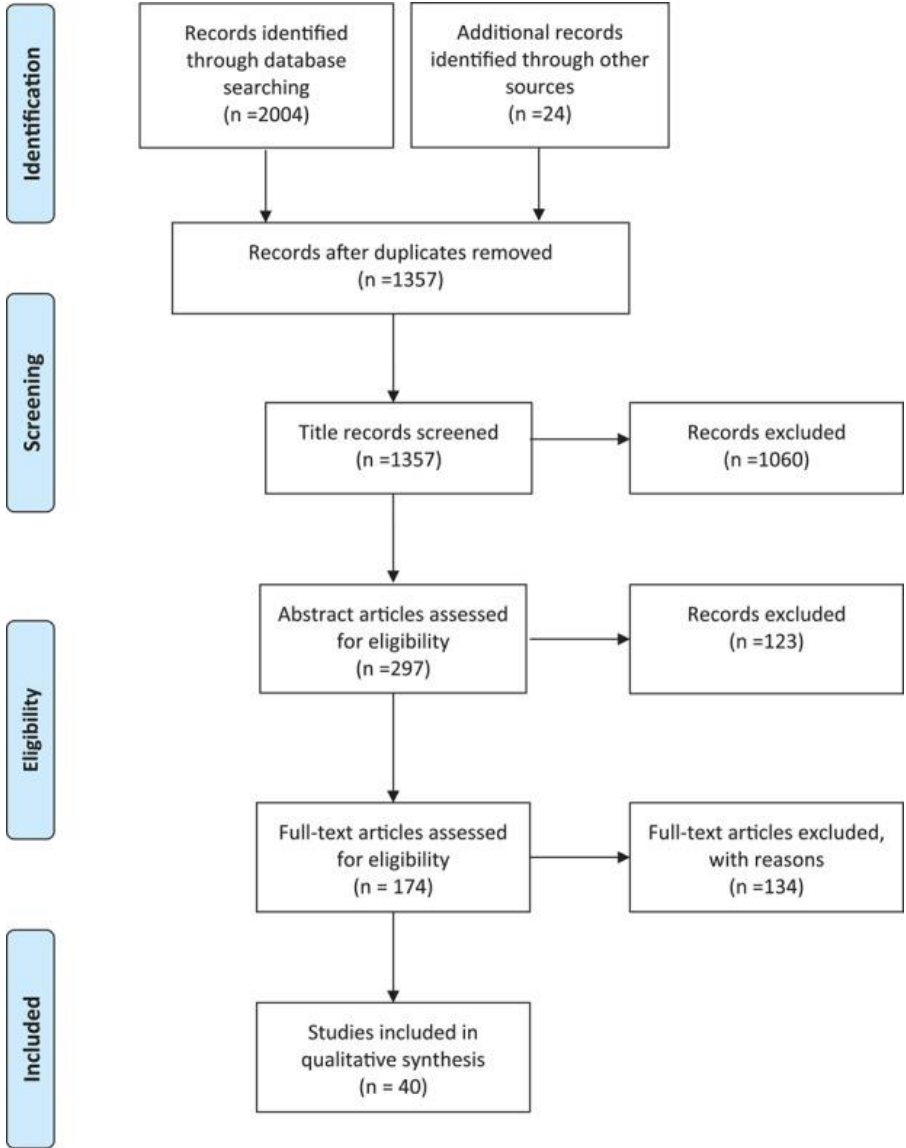
Son on yılda yüksek prevalansları ile ilişkili tedavilerinin belirgin etkisi ve hasta yaşının bir kombinasyonu nedeniyle rahim ağzı kanseri ve meme kanseri elde edilen gebelik sayısını azaltmaktadır. Son yıllarda bu iki özel malignite ve Hodgkin lenfoma gibi diğer kanserler için gelişmeler görülmektedir. Ancak bazı teşhislerin sonraki gebelik şansı üzerindeki etkilerinde çok az değişiklik olduğu gözlemlenmiştir. Radyoterapi ve cerrahinin kadın üreme işlevi üzerinde çok önemli olumsuz etkileri olabilirken bu derleme kemoterapinin olumsuz etkilerine ve etkisini azaltmak için olası yaklaşımlara odaklanmaktadır. Kemoterapinin yumurtalık fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileri uzun süredir bilinmekte olup farklı çalışmaların yumurtalık fonksiyonunun kısa vadeli belirteçleri ve daha uzun vadeli doğurganlık olduğunu ileri sürmektedir. Ayrıca erken menopoza riski üzerindeki etkilerini belgeleyen giderek daha ayrıntılı veriler vardır. Yumurtalık fonksiyonunun kaybının bir sonucu olarak östrojen eksikliğinin yaşam kalitesi, kemik fonksiyonu ve kardiyovasküleri etkilemekte olup nörolojik sağlık üzerindeki etkisi de yumurtalıklara verilen kemoterapötik hasarın uzun vadeli etkilerinin kritik yönleridir. Bu kadın doğurganlığının korunmasına yönelik yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Oosit vitrifikasyonunun ortaya çıkışı puberte sonrası kadın doğurganlığını başarılı bir şekilde koruma becerisinde önemli bir ilerlemeye yolaçması öte yandan yumurtalık

dokusu kriyoprezervasyonu ve başarı oranlarının belgelenmesiyle artan bir kanıt tabanına sahip olduğu görülmektedir. Ergenlikten önce uygulanabilir ve artık bazı ülkelerde deneysel değil yerleşik bir tedavi şekli olarak kabul edilmektedir.



Şekil 3. Kemoterapi ilaçlarının yumurtalık üzerindeki zararlı etkileri ve bu hasara karşı potansiyel koruyucular. (A) Kemoterapi ilaçları doğum

öncesi oogonia kaybına ve doğrudan primordial foliküllerin kaybına yol açmaktadır. Ayrıca primordial foliküllerin hızlandırılmış aktivasyonuna foliküler atreziye, stromal doku hasarına, damar sisteminde hasara veya iltihaplanmaya neden olarak yumurtalığa zarar verebilir. (B) Bugüne kadar incelenen koruyucuların stromal doku dışındaki tüm yumurtalık hasarı yollarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Diğer koruyucular yumurtalığa ilaç dağıtımını azaltmak için tasarlanmıştır. PMF: ilkel folikül; TRNS: geçiş folikül [30].



Şekil 4. Potansiyel doğurganlığı koruyucu ajanların etkinliğini inceleyen yayınlar için literatür arama metodolojisinin PRISMA akış diyagramı. PRISMA yönergeleri kullanılarak gerçekleştirilen literatür incelemesini takiben arama sonuçları çalışmaya dahil edildi [30].

Oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi

Oral kontraseptif kullanımının germline BRCA1 mutasyonu olan bireylerde olduğu kadar genetik yatkınlığı olmayanlarda da yumurtalık kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir [31]. Bir meta-analiz ortalama 5 yıl boyunca oral kontraseptif kullanımıyla yumurtalık kanseri için yaşam boyu %0,54'lük bir azalma olduğunu göstermektedir [32]. İlginç bir şekilde Yumurtalık Kanseri Kohort Konsorsiyumu'ndan (1,3 milyon kadın ve 5.584 yumurtalık kanserini kapsayan 21 çalışmanın verileri dahil) yapılan bir analiz ile oral kontraseptif kullanımının seröz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarda azalma ile ilişkili olduğu görülmektedir. Ancak müsinöz karsinomlarda azalma olmadığını ortaya koymaktadır [33]. Oral kontraseptiflerdeki görece östrojen ve progestin dozları yumurtalık kanseri insidansını etkilememektedir. Ancak daha uzun süreli oral kontraseptif kullanımı düşük risk ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz [34]. Bununla birlikte diğer meta-analizler olumsuz vasküler olaylardan kaynaklanan potansiyel zararları ve diğer kanserlerde (meme kanseri gibi) minimum artış göz önüne alındığında yumurtalık kanserini önlemek için oral kontraseptiflerin kullanılması lehinde veya aleyhinde tavsiyede bulunmak için yeterli kanıt bulamamıştır.

Hormon replasman tedavisinin menopoz sonrası kadınlarda yumurtalık kanseri gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Sadece östrojen tedavisi riski %22 artırdı ve kombine östrojen ve progesteron tedavisi riski %10 artırdığı ortaya koyulmuştur [35]. Bunlara ilaveten bir meta-analiz hormon replasman tedavisi kullanan menopozdaki kadınlarda tedavinin

yalnızca östrojen veya östrojen ve progesteron kombinasyonu içermesine bakılmaksızın yumurtalık kanseri özellikle seröz ve endometrioid karsinomlar geliştirme riskinde benzer bir artış göstermiştir [36]. Yapılan diğer çalışmalar bu bulguyu doğrulamıştır. Ancak hormon replasman tedavisi kullanan kadınlarda berrak hücreli kanser riskinin azaldığını da gösterdiği yapılan çalışmalar arasındadır. İlginç bir şekilde yumurtalık kanseri teşhisi konan ve aynı zamanda şiddetli menopoz semptomları olan kadınlarda hormon replasman tedavisinin kullanımı güvenli görünmekte olup genel sağkallım üzerinde hiçbir etkisinde olmadığı tespit edilmiştir [37]. Bu nedenle hastalarda şiddetli menopoz semptomları varsa hormon replasman tedavisinin kullanılması düşünülebilir [37].

Üreme faktörleri

Doğum yapmış kadınların yumurtalık kanserinin tüm alt tiplerine yakalanma riskleri doğum yapmamış kadınlara kıyasla daha düşüktür. Tek taraflı oofektomi histolojik alt tipe özgü olmayan yumurtalık kanseri riskinde %30'luk bir azalma ile ilişkilidir. Bilateral oofektomi genetik yatkınlığı olan kadınlarda yumurtalık kanseri riskini azaltmada da etkilidir. *İlginç bir şekilde BRCA2* mutasyonu olan kadın yok ve %1.1*BRCA1* mutasyonu, bilateral oofektomiyi takiben bir primer peritoneal karsinom geliştirmektedir [38]. Tüp ligasyonu ve histerektomi ayrıca yumurtalık kanseri gelişme riskinde bir azalma ile ilişkilidir. Bir çalışmada, tüp ligasyonu, ≥ 2 oranında endometriozis ve daha genç yaş gibi üreme risk faktörleri ile baskın yumurtalık tümörlerinin gelişimi daha güçlü bir şekilde ilişkiliydi (yani, bir

yumurtalık tümörü tümörün en az iki katı büyüklüğündedir). diğer yumurtalıkta), fallop tüpünden kaynaklandığı düşünülen ve çoğunlukla HGSC'ler olan baskın olmayan kanserlere göre daha fazladır [39]. Ek olarak endometriozis endometrioid ve berrak hücreli yumurtalık kanserinin yanı sıra düşük dereceli kanserlerle de ilişkilendirilmiştir. *Germ hattı BRCA* mutasyonları olan kadınlarda tüp ligasyonu ve emzirme benzer şekilde yumurtalık kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Ek faktörler

Birkaç çalışma, obeziteyi postmenopozal yumurtalık kanseri gelişimi için olası bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Bir meta-analiz hormon replasman tedavisi kullanmayan veya çok az kullanan 5 kg almış postmenopozal kadınlarda yumurtalık kanseri riskinde %13 artış gösterdiği görülmüştür. Ayrıca obezite artmış endometrioid ve müsinöz karsinom riski ile ilişkili olup ancak HGSC'ler ile ilişkili değildir [40]. Obezite ayrıca yumurtalık kanseri teşhisini takiben kötü sonuçlar için bir risk oluşturmakta obezite ve LGSC, HGSC veya endometrioid karsinomu olan kadınlar obez olmayan kadınlardan daha kötü sonuçlara sahiptir [41]. Meta-analizler düzenli fiziksel aktivitenin yumurtalık kanseri riski üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu ve en aktif kadınlarda riski %30-60 oranında azalttığını öne sürmüştür [42].

Birçok çalışma genel popülasyonda diyet faktörleri ile yumurtalık kanseri gelişme riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Süt tüketimi seviyeleri yumurtalık kanseri geliştirme konusunda önemli bir risk

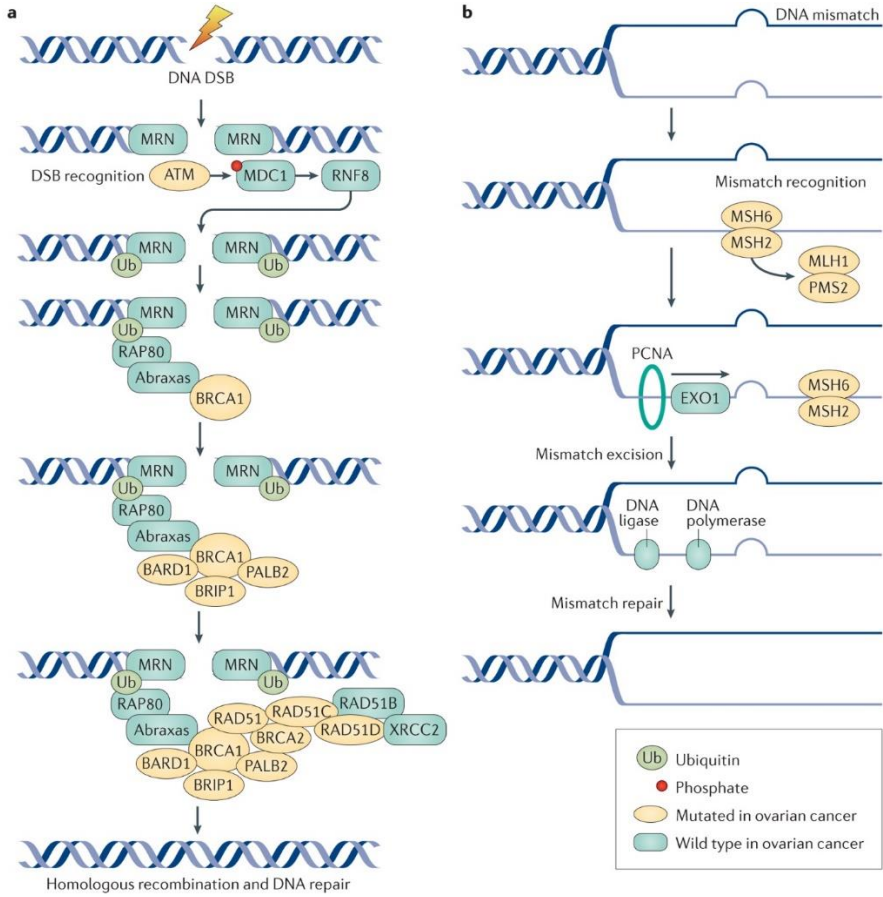
oluşturmamaktadır. Ancak bir çalışmada yetişkinlikte yağsız süt ve laktoz alımı ile yumurtalık kanseri gelişme riski arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren bir eğilim kaydedilmiştir [43]. Ayrıca bu çalışma laktoz alımı ile endometrioid karsinom riski arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmalar ayrıca vitaminler ve flavonoidler gibi diğer diyet faktörleri ile yumurtalık kanseri riski arasındaki ilişkiyi de değerlendirmiştir. Yetişkinlikte folat veya A vitamini, C vitamini veya E vitamini alımı veya belirli bir diyetin (diyet puanlarıyla tanımlanır) alınması yumurtalık kanseri riskini değiştirmez [44]. İlginç bir şekilde flavonoidler ve siyah çay yumurtalık kanseri riskinde azalma ile ilişkili olduğu ancak bunlar daha fazla çalışma gerektiğini ortaya koymuştur [45].

Yumurtalık kanseri riskini etkileyebilecek diğer yaşam tarzı faktörleri arasında talk pudrası kullanımı NSAID'ler gibi ilaçlar ve sigara kullanımı yer alır. Talk tozu ile ilgili olarak vaka kontrol ve prospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar değişken olmuştur. Bir çalışma yumurtalık kanseri riskinde ılımlı bir artış olduğunu göstermiş olup ancak diğer çalışmalar talk kullanımıyla riskte herhangi bir artış göstermemiştir [46]. Aspirin kullanımı özellikle yaşlarına bakılmaksızın her gün düşük doz aspirin alan kadınlar arasında yumurtalık kanseri gelişme riskinin azalmasıyla ilişkilendirildi; aynı ilişkiler asetaminofen için gösterilmedi. Düzenli aspirin kullanımı endometrioid ve müsinöz karsinom riskinde azalma ve seröz karsinom riskinde önemli bir azalma ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte yumurtalık kanseri riskinin azaltılması için aspirini test eden hiçbir

prospektif çalışma yapılmamıştır. Aspirin dışı NSAID kullanımı özellikle seröz karsinomlar olmak üzere yumurtalık kanseri riskinin daha düşük olduğunu gösteren bir eğilimle ilişkilendirilmiştir [47]. Sigara içmek berrak hücreli karsinom riskini önemli ölçüde azaltırken, müsinöz karsinom riskini artırmıştır.

Moleküler değişiklikler

Yumurtalık kanserlerinde en iyi çalışılan genetik değişiklikler DNA onarımında yer alanlardır. Homolog rekombinasyon genlerindeki germ hattı veya somatik mutasyonlar hem seröz hem de seröz olmayan histolojilerdir. Daha önce homolog rekombinasyon eksikliği özelliklerine sahip olduğuna inanılmayan alt tipler (açık hücreli ve endometrioid karsinomlar) dahil olmak üzere yumurtalık karsinomlarının yaklaşık üçte birinde tanımlanmıştır.



Şekil 4.

DNA onarım mekanizmaları ve yumurtalık kanseri

a Çift sarmallı DNA kırılması ve homolog onarım süreci çift sarmallı kopmaların (DSB'ler) mayotik rekombinasyon 11 homolog 1 (MRE11)–RAD50–Nijmegen kırılma sendromu protein 1 (NBS1) (MRN) kompleksi tarafından tanınması ve algılanmasıyla başlar. Serin-protein kinaz ATM için bir aktivasyon bölgesi olarak işlev görür. ATM homolog rekombinasyonu koordine ederek DNA onarımında çok

önemli bir role sahiptir. ATM ATM bağlanmasını geliştirmek için MRN kompleksinin DNA hasarı kontrol noktası proteini 1 (MDC1) ve NBS1'in aracısına doğrudan bağlanan histon H2AX'i fosforile eder. MDC1 fosforilasyonu E3 ubiquitin-protein ligaz RING parmak proteini (RNF8) için bir bağlanma bölgesi ile sonuçlanır; bu, reseptörle ilişkili protein (RAP80; tarafından kodlanan) gibi aşağı akış DNA hasarı yanıt proteinlerinin ubiquitin aracılı alımına izin verir. *UIMC1*). *RAP80*, *Abraxas* (*FAM175A* tarafından kodlanır) ile etkileşimi yoluyla meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini (BRCA1) kompleksi ile ilişkilendirilen ubiquitin etkileşim motifi içeren bir proteindir. *Abraxas*'ın merkezi bir bağdaştırıcı protein işlevi gördüğü ve BRCA1 etkileşimleri için gerekli alanları içerdiği düşünülmektedir. *RAP80*-*Abraxas* kompleksi BRCA1'i DNA onarım bölgesine almak için çok önemlidir. BRCA1 ve BRCA2, DNA onarımında yer alan diğer proteinler için yapı iskelesi işlevi görür. BRCA1 ile ilişkili RING alanı proteini 1 (BARD1) ve BRCA1 ile etkileşime giren protein 1 (BRIP1; Fanconi anemi grubu J proteini olarak da bilinir) doğrudan BRCA1'e bağlanır. BARD1 karşılıklı stabilite için gerekli olan BRCA1 ile bir heterodimer oluşturur. BRIP1 ayrıca BRCA1'e bağlanır ve S fazı kontrol noktası aktivasyonu için gereklidir. BRCA2'nin ortağı ve yerelleştiricisi (PALB2), BRCA1 ve BRCA2'nin DNA hasarı bölgelerinde bağlanmasına yardımcı olur ve RAD51 proteinlerinin BRCA proteinlerine yüklenmesine yardımcı olur. DNA onarım proteini XRCC2 RAD51'in beş paralogundan biridir. **b** | DNA uyuşmazlığı onarımına MutS protein homolog 2 (MSH) proteinlerinin yanı sıra endonükleaz PMS2 ve çoğalan hücre

nükleer antijeni (PCNA) aracılık eder. MutL protein homolog 1 (MLH1), MSH2, MSH6 ve PMS2'yi kodlayan genlerdeki mutasyonlar nedeniyle yumurtalık kanserinde DNA uyumsuzluğu onarım süreçleri anormaldir. MSH2 ve MSH6 başlangıçta uyumsuz bazları tanımlayan ve DNA onarımını başlatan bir heterodimerik kompleks oluşturur. Bu kompleksin uyumsuz bazlara bağlanması MLH1 ve PMS2'nin işe alınmasını sağlar. PCNA baz uyumsuzluğu bölgelerine bağlanır ve ekzonükleaz 1'in (EXO1; RAD2 ekzonükleaz ailesinin bir üyesi) DNA hasarı bölgelerine bağlanmasına ve bağlanmasına yardımcı olur. EXO1, daha sonra DNA polimeraz ve DNA ligaz tarafından onarılan uyumsuz bazları çıkarır [6].

Yumurtalık kanseri olan hastalarda tekrarlayan mutasyonları gösteren genomik verilere rağmen bazı tümörler özellikle HGSC alt tipi, genetik olarak heterojen olup bu hastalığın altında yatan genomik karmaşıklığı yansıtmaktadır. Örneğin, bir çalışma yeni teşhis edilmiş HGSC70 hastalarında tümör içi genomik heterojenite göstermiştir .

HGSC

HGSC hem yumurtalık kanserinin ilk tanısında hem de platin bazlı kemoterapiye maruz kaldıktan sonra hastalığın nüksetmesinde kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir.

TP53 , *HGSC* en sık mutasyona uğrayan genidir . *TP53* mutasyonları çerçeve içi ve çerçeve kaydırmalı eklemeler ve silmelerin yanı sıra yanlış anlama veya anlamsız mutasyonlar olabilir [48]. *TP53* mutasyonları sıklıkla genin DNA bağlama alanını kodlayan

bölgesinde meydana gelir. Fakat aynı zamanda DNA bağlanmayan alanları kodlayan bölgelerde de meydana gelebilir. *TP53* mutasyonları olmayan tümörler gen ürünleri *p53*'ün düzenlenmesinde ve bozulmasında yer alan *MDM2* veya *MDM4*'ün kopya sayısı kazancı yoluyla *p53* işlev bozukluğu belirtileri gösterir [48]. Genomik analizler analiz edilen HGSC'lerin %50'sinde homolog rekombinasyondaki kusurları ortaya çıkarmaktadır. Kusurlu homolog rekombinasyon hem germ hattı hem de somatik *BRCA* mutasyonları ve ayrıca diğer DNA onarım yolu genlerindeki değişikliklerle ilişkilidir [49]. *BRCA1* DNA onarımı hücre döngüsü kontrol noktası kontrolü, mitoz, kromatinin yeniden modellenmesi ve transkripsiyonel düzenleme için çok önemlidir. *BRCA 2* homolog rekombinasyon ve DNA onarımında önemlidir. *BRCA1* promotörünün hipermetilasyonu HGSC'lerin önemli bir alt kümesinde de gösterilmiştir. Ancak genel sağkalımı ve sonucu etkilemez [49].

HGSC'de tanımlanan ek tekrarlayan moleküler değişiklikler kusurlu Notch, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), RAS-MEK ve forkhead box protein M1 (FOXO1) sinyal yollarının yanı sıra proteinleri kodlayan genlerdeki yüksek düzeyde somatik kopya sayısı değişikliklerini içerir. [49]. HGSC'nin patogenezinde rol oynayan ve aynı zamanda yumurtalık kanseri için potansiyel terapötik hedefler olarak hizmet edebilecek diğer mutasyona uğramış genler arasında *AURKA*, *ERBB3*, *CDK2*, *MTOR*, *BRD4* ve *MYC* yer almaktadır. Örneğin, bir çalışma, HGSC hücre hatlarının çoğalması ve hayatta kalması için epigenetik transkripsiyon modülatörü

bromodomain içeren protein 4'ün (*BRD4* tarafından kodlanan) aktivitesinin gerekli olduğunu gösterdi [50]. Bunların yanı sıra BRD4 inhibisyonuna duyarlı olan yumurtalık kanseri hücreleri HGSC değiştirilmiş bulunan başka bir önemli gen olan MYC'nin *yüksek* bir ifadesine sahiptir .

HGSC gen ekspresyon profili elde edilen veriler kullanılarak daha da alt bölümlere ayrılmıştır. Kanser Genomu Atlası, gen ekspresyonuna dayalı olarak HGSC'nin dört alt tipini tanımladı: farklılaşmış, immünoreaktif, mezenkimal ve proliferatif alt tipler; bunlar, hasta yönetimi için klinik olarak yararlı olmasa da, klinik sonuçta farklılıklar var 75-77 . HGSC'nin alt gruplarını daha dar bir şekilde tanımlama girişimleri, birden çok platformu içeren entegre genomik analizleri içermektedir. Örneğin, bir mikroRNA (miRNA) tarafından düzenlenen ağ tanımlanmış ve HGSC'nin mezenkimal alt tipi ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [51]. Bazı çalışmalar, ileri evre HGSC'li hastaların prognozunu tahmin etmek için tedavi direncine ve platin bazlı kemoterapiye ve PARP inhibitörlerine yanıtı ek olarak gen ekspresyon profilini kullanmıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalar retrospektif analizlere dayanıyordu ve randomize çalışmalardan elde edilen prospektif verilere, hastaların alt tiplenmesinde ekspresyon deneylerinin yararlılığını göstermek için hala ihtiyaç duyulmaktadır [52].

Tanı anında HGSC'nin moleküler çeşitlilik düzeyi, evrimi, zaman içindeki değişimi, az sayıda ilaç verilebilir sürücü mutasyonunun varlığı ve çoklu sinyal yollarının genlerindeki yüksek kopya sayısı

değişiklikleri, bu kanserin genomik karmaşıklığını karakterize eder. Gerçekten de, bu moleküler karmaşıklık, belki de HGSC için etkili tedavilerin geliştirilmesinin neden zor olduğu konusunda fikir vermektedir.

Diğer epitelyal alt tipler

Yumurtalık kanserinin diğer histolojik alt tiplerinin genomik manzaraları da incelenmiştir. Berrak hücreli karsinomlar, genomik seviyede karmaşıktır ve ARID1A , PIK3CA ve PTEN 80'de mutasyonlara sahip olabilir . BRAF ve KRAS mutasyonları , LGSC'lerde yaygındır. Ek olarak, LGSC çoğunlukla, her hastada bu kanser tipinde tümör genetik evriminin kapsamı düşük olacak şekilde mutasyonel stabilite sergiler, ancak bu tümörler tipik olarak HGSC'lerden kemoterapiye daha tepkisizdir [53] .

Yüksek dereceli endometrioid kanserler, HGSC ile moleküler benzerliklere sahiptir. Berrak hücreli ve endometrioid karsinomlar gibi endometriozis ile ilişkili yumurtalık kanserleri, ARID1A mutasyonları ile ilişkilidir . Düşük dereceli endometrioid karsinomlar, PTEN kaybı ve PIK3CA ve KRAS mutasyonları taşıyabilir . Müsinöz karsinomlar KRAS mutasyonları taşıyabilir [54]. Bir NpCpG trinükleotid bağlamındaki C>T geçişlerinin, metilsitozinlerin 86 deaminasyonunu gösteren, müsinöz karsinomların baskın mutasyon imzası olduğu gösterilmiştir . Müsinöz karsinomların yaklaşık yarısı TP53'te mutasyonlara sahiptir , diğer sık görülen mutasyonlar KRAS'ta meydana gelir, BRAF , CDKN2A , RNF43 , ELF3 , GNAS , ERBB3

ve KLF5 [55]. Hiperkalsemi ile ilişkili küçük hücreli karsinomlar, SMARCA4'teki somatik veya germ hattı mutasyonları ile ilişkilidir.

Öncü lezyonlar

Distal fallop tüpü, BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları olan kadınlarda atipik tubal epitel hücrelerinin varlığı nedeniyle, hastaların önemli bir kısmında HGSC'lerin öncü bölgesi olarak tanımlanmıştır . Bu bölge, bu kadınlarda risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi sırasında erken bir lezyon olan seröz tubal intraepitelyal karsinomun (STIC) keşfedilmesiyle, ileri evre yumurtalık kanseri olan kadınların fallop tüplerinde STIC'lerin bulunmasıyla tanımlandı. DNA hasarı ve TP53'teki mutasyonlarla karakterize edilen fallop tüpündeki öncüllerin tanımlanması ile yapılmakta olup STIC'ler ileri evre HGSC vakalarının %18-60'ında tanımlanabilir. Bununla birlikte, STIC'ler HGSC'li tüm hastalarda bulunmayabilir ve muhtemelen HGSC'nin patogenezi için alternatif yollar mevcuttur [56]. Bir çalışma, HGSC patogenezi için hastanın değişkenlerini (örneğin, STIC varlığı, BRCA durumu, hasta yaşı ve HGSC'nin morfolojik özellikleri) içeren ikili bir model önermiştir. Çalışma, klasik veya SET (>%50 katı, psödoendometrioid veya geçiş) yolları olarak bilinen, STIC sıklığı, tümör morfolojisi ve sonucundaki farklılıklara dayalı olarak iki HGSC gelişimi yolu önerdi. Klasik yol, bir STIC öncüsünün varlığını ve STIC'den HGSC'nin gelişimine kadar daha uzun bir zaman dilimini içerir. Tersine, SET yolu tipik olarak daha düşük bir STIC frekansına ve kemoterapi ve PARP inhibitörlerine daha yüksek bir yanıt düzeyine sahip olan genç kadınlarda ortaya çıkar. HGSC gelişiminin iki yolunun, bazı yüksek

riskli hastalar için risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektominin potansiyel etkisizliği üzerinde etkileri olabilir.

Bağışıklık sistemi ve tümör mikro ortamı

Yumurtalık kanseri patogeneğinde gelişmekte olan bir başka araştırma alanı, bağışıklık sisteminin ve tümör mikroçevresinin rolüdür. Yumurtalık kanserinde sitotoksik T hücre infiltrasyonunun, çeşitli çalışmalarda genel sağkalımda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [57] . Örneğin tümöre reaktif T hücrelerinden ve tümöre özgü antikorlardan oluşan antitümör immün yanıtları periferik kanda, yumurtalık kanseri dokusunda ve asitlerde saptanabilir. Ayrıca yumurtalık tümörlerinde sitotoksik T hücre infiltrasyonu birkaç grup tarafından gösterildiği gibi genel sağkalımda iyileşme ile ilişkilidir [57].

Tümör mikroçevresinin birçok bileşeni içinde anjiyogenez, epitelyal yumurtalık kanserinin patogeneğinde tümör büyümesini ve metastazını teşvik eden çok önemli bir role sahiptir [58] . Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) yumurtalık kanserinde tanımlanan en güçlü pro-anjiyojenik faktörlerden biridir ve fibroblast büyüme faktörü, anjiyopöietinler, endotelinler, IL-6, IL-8, makrofaj kemotaktik dahil olmak üzere diğer pro-anjiyojenik faktörler de tanımlanmış olup bunlar proteinler ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleridir [59].

Kemoterapi direnci

HGSC ve diğer yüksek dereceli yumurtalık kanseri histolojileri örneğin yüksek dereceli endometrioid karsinom platin duyarlılığı temelinde daha fazla analiz edilebilir. Platine duyarlı yumurtalık kanserleri, ≥ 6 aylık bir platinsiz aralığa (PFI; platin bazlı kemoterapinin son dozu ile kanser ilerlemesinin kanıtı arasında geçen süre) sahip olarak tanımlanırken platine dirençli kanserlerin PFI değeri < 6 ay olarak tanımlanır. HGSC'li hastalarda yapılan bir çalışma, transkripsiyonel birimlerin bozulmasıyla (gen kırılması) genlerin etkisizleştirilmesinin muhtemelen kemoterapi ve platin direncinin artmasına katkıda bulunan tümör baskılayıcılar RB1 , NF1 , RAD51B ve PTEN'i etkisiz hale getirebileceğini göstermiştir. MDR1'in aşırı ekspresyonuna yol açan ilaç akış pompası çoklu ilaç direnci proteini 1'i (MDR1) kodlayan ABCB1, platin direncinin mekanizmalarını da açıklayabilir. Ayrıca BRCA1 veya BRCA2'deki germ hattı veya somatik mutasyonlar kemoterapiye daha iyi yanıt vererek olumlu bir tedavi yanıtına yol açabilir. BRCA reversiyon mutasyonlarının varlığı normal BRCA fonksiyonuna ve platin direncinde artışa neden olabilir [60]. CCNE1'i içeren 19q12 kodlu amplifikasyonu(bir hücre döngüsü düzenleyicisi olan siklin E1'i kodlayan) birincil platine dirençli olarak yumurtalık kanserleri ile ilişkilendirilmiştir. Böylece BRCA1 ve BRCA2'nin transkripsiyonunu aktive eden BRCA proteinlerinin seviyelerini artıran ve platin direncine yol açan bol miktarda siklin E1'e yol açar.

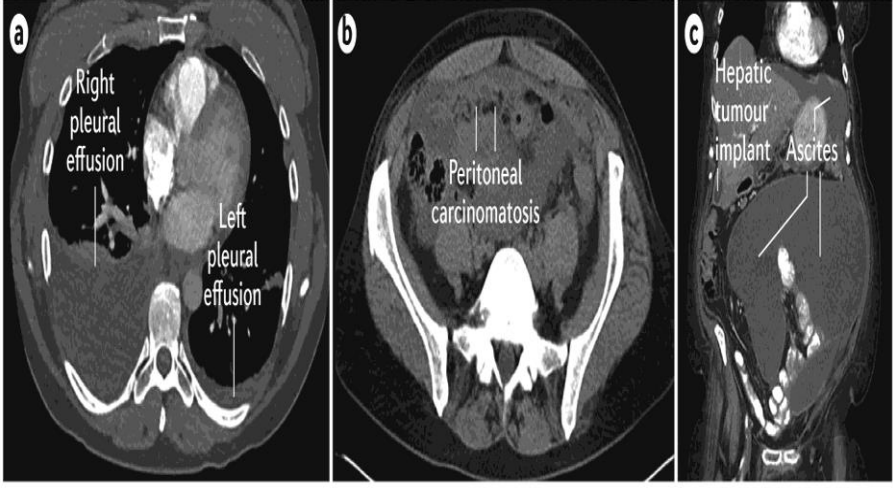
Teşhis, tarama ve önleme

Teşhis

Yumurtalık kanseri olan kadınların çoğuna ileri yaşlarda teşhis konur ve ortalama teşhis yaşı 63'tür. Kadınların çoğu hastalık başlangıcında semptomatiktir ve asit (peritoneal boşlukta sıvı) ve gastrointestinal işlev bozukluğu (örneğin, kabızlık ve/veya bağırsak tıkanıklığı, ishal, mide bulantısı, kusma ve gastrointestinal reflü) vardır. İlk başvurudaki diğer semptomlar arasında karında şişkinlik, karında pelvik ağrı, yorgunluk ve nefes darlığı yer almaktadır [61]. Solunum semptomları ise diyaframdaki basıncın nedeni plevral efüzyonlara ve pulmoner emboliye neden olan asitli yaygın karın içi kanserinden kaynaklanabilir.

Yumurtalık kanseri semptomları genel ve spesifik olmadıkları için başlangıçta gözden kaçabilir diğer hastalok süreçleri gibi algılanabilir. Buna göre teşhis sıklıkla kanserin geç bir aşamaya (evre III veya evre IV) ulaştığı zaman ancak yapılabilmektedir. Çünkü semptomlar belirgin hale gelir ve müdahale gerektirmektedir. Çünkü semptomlar daha şiddetli olup kapsamlı peritoneal karsinomatozis, bağırsak tutulumu asit ve olası kanserli belirtileri gösterir. Karında şişkinlik karın büyüklüğünde artış ve üriner semptomların kombinasyonu nihai olarak yumurtalık kanseri teşhisi konulan hastaların %43'ünde bulunurken, yumurtalık kanseri teşhisi konmayan hastaların yalnızca %8'inde bulunduğu görülmektedir. Şiddetli veya sık semptomlarla başvuran ve bu semptomları yeni başlayan kadınlarda bu semptomların

yumurtalık kitleleri ile ilişkisi nedeniyle daha ileri tanısal araştırma gerektirmektedir. Aksine şeffaf hücreli ve küçük hücreli karsinomlar gibi histolojiler daha erken bir aşamada semptomatik hale gelebilir. Örneğin hiperkalsemi, berrak hücreli veya küçük hücreli karsinomların ilk belirtisi olabilir. Bu tümör tipleri aynı zamanda karın şişkinliği pelvik basınç veya ağrı gibi daha ileri HGSC ile gözlemlenen semptomların birçoğunun yanı sıra yumurtalık kütesinin bağırsak veya idrar yolu sistemi üzerindeki baskısı ile de ilişkilidir. Berrak hücreli karsinomlu hastaların çoğu erken bir aşamada ortaya çıkar ve pelvik basınçla ilgili semptomlar gösterebilir. Kanser teşhisini ortaya koymak için endikatif semptomları olan hastalarda tanısal tetkik, radyografik görüntülemeye (örneğin, trans vajinal ultrasonografi, abdominal ultrasonografi, BT) bunlara ek olarak hastanın pelvik muayene ve rektovajinal muayeneden oluşan fizik muayenesini içermektedir. Bunlara ek olarak teşhisi sağlamak için MRI ve PET de ekleyebiliriz. CA125 kan testi yumurtalık kanserinin saptanması için diğer teşhis testleriyle birlikte de kullanılabilir. Kitlenin çıkarılması ile laparoskopik cerrahi önerilir ve ayrıca tümör histolojisi hakkında daha fazla bilgi patoloji raporu ile verecektir. Teşhis testlerinden özellikle trans vajinal ultrasonografiden elde edilen sonuçlar klinisyenlerin kanser şüphesi düzeyini belirlemesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca konumu ve kitlenin karmaşıklık düzeyine sahip yumurtalık kitlesi hakkında bilgide sağlayabilmektedir [62]. Daha ileri seviyeye ulaşmış kanser karın boşluğunda asit ve peritoneal karsinomatosis ile ilişkili olduğunu söyleyebiliriz. Yumurtalık kanseri teşhisini doğrulamak için bir doku biyopsisi mutlak yapılmalıdır.



Şekil 5.

Evre IV yumurtalık kanseri olan bir hastadan BT taramaları.

| Sağ ve sol plevral efüzyonlar. b | Peritoneal karsinomatozis. ç | Büyük hacimli asit ve peritoneal hepatik implant [6].

Önleme

Yumurtalık kanseri gelişimi için en önemli risk faktörü olan ilerleyen yaş elbette değiştirilemez. Bununla birlikte kadınlara bakan tüm doktorlar özellikle bu hastalık için etkili bir tarama yöntemi bulunmadığından yumurtalık kanseri gelişme riskini azaltmanın yollarını düşünmelidir. Oral kontraseptif kullanımının yumurtalık kanseri gelişme riskini azalttığı bilindiğinden, özellikle risk altında olduğuna inanılan kadınlarda bir doğum kontrol yöntemi olarak düşünülmelidir. Kalıcı sterilizasyon düşünüldüğünde bu prosedürlerin bu hastalığa yakalanma riskini azalttığına dair bazı ısıpatlanmış kanıtlar

eşliğinde hem tüp ligasyonu hem de histerektomi düşünülmelidir. Over kanserine kalıtsal yatkınlığı olan kadınlarda profilaktik ooferektomi düşünülmelidir. Daha önceki bir çalışma bu kadınlarda ooferektomi sonrası intraperitoneal karsinomatozis gelişme riskinin önemli olduğunu (%10'a kadar yüksek) öne sürse de, daha geniş bir kadın grubuna ilişkin başka bir çalışmada sunulan rapor bu oranın %1,8'e yakın olduğunu öne sürmektedir [63].

Yakın tarihte yapılmış çok yönlü bir çalışmaya baktığımızda ooferektomi geçirmiş risk altındaki kadınlar arasında "yumurtalık" kanserinde 13 kat artış gösterdiği buna kıyasla ooferektomi geçirmemiş risk altındaki kadınlarda ise "yumurtalık" kanserinde 24 kat artış olduğunu öne sürülmüştür [64]. BRCA1 taşıyıcılarında yumurtalık kanseri gelişme riski önemli ölçüde arttığından profilaktik ooferektominin bu kadınlarda yumurtalık kanserini önleyebileceği açık olduğu görülmektedir. Genetik testlerle ilgili teknik, etik, yasal ve psikososyal sorunlar çok karmaşık ve önümüzdeki birkaç on yılda gelişmeye devam edecektir. Birinci veya ikinci derece akrabalarında toplam beş veya daha fazla meme veya yumurtalık kanseri olan ailelerin en az üç kişi erken başlangıç evresine sahip olan ailelerde olduğu gibi meme ve yumurtalık kanseri sendromuna sahip oldukları öne sürülmüştür [65]. Bu ailelerde öncelikli olarak genetik testler düşünülmeli ve bununla birlikte daha güvenilir bir laboratuvara gerçekleştirmeli ayrıca yasal ve psikososyal yönlerine sürekli vurgu yapan yerleşik araştırma programlarıyla birlikte gerçekleştirilmelidir. American College of Obstetricians and Gynecologists 1994 yılında

profilaktik ooferektominin (1) iki veya daha fazla birinci derece akrabasında epitelyal yumurtalık karsinomu olan; (2) polipozis olmayan kolon kanseri, endometrial kanser ve yumurtalık kanserinin çoklu oluşumlarının bir soyağacı; ve (3) çok sayıda meme ve yumurtalık kanseri vakasının soyağacı. Bununla birlikte, daha yeni bulgular ışığında bu kadınların seçeneklerin değerlendirilmesi ve geliştirilmesi için yerleşik genetik araştırma programlarına yönlendirilmesinin önerilmesi artık daha ihtiyatlı görünmektedir. Bu sadece bu kadınların alanında uzman kişiler tarafından değerlendirilmesini sağlamakla kalmaz aynı zamanda genetik testlerin tüm yönleriyle ilgili daha hızlı bilgi birikimi sağlar.

Tarama

Yumurtalık karsinomu için beş yıllık sağkalım oranı, evre I hastalığı için %87,8'den evre IV için %18'e kadar değişmektedir. Önceden erken teşhisin yapılması mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir [66]. Erken teşhis güvenilir bir tarama testi gerektirir. Optimal bir tarama testi yüksek duyarlılığa, özgüllüğe, hasta kabulüne sahiptir ve gerçekleştirilmesi kolaydır. Şu anda mevcut olan üç tarama tekniği (pelvik muayene, CA-125 seviyesi ve vajinal ultrason) aslında yumurtalık kanserini teşhis etmez sadece varlığını göstermekte olup kesin tanı için laparotomi gerekir.

Popülasyondaki yumurtalık kanseri prevalansına bağlı olarak yumurtalık kanseri tarama testinin 45 ila 75 yaş arası kadınlarda %99 özgüllükle pozitif öngörü değerinin yaklaşık %4 olduğu tahmin

edilmektedir. Bu, tespit edilen her yumurtalık kanseri vakası için 24 negatif laparotomiye yol açacaktır. Bahsedilen tek testlerin hiçbiri bu özgüllük düzeyine ulaşmaz.

PELVİK MUAYENE

Yumurtalık kanserli kadınları taramada güncel standart olan pelvik muayenenin değeri sınırlıdır. Çünkü 4'e 6 santimetrelilik bir kitleyi saptama duyarlılığı sadece %67'dir. Pelvik muayeneleri değerlendiren 15 yıllık bir çalışmaya baktığımızda 18.753 pelvik muayeneden geçen hastaların 1.319 kadında altı yumurtalık kanseri bulmuştur ve bu tarama yönteminin yetersizliğini daha da ortaya koymaktadır [67].

CA-125 L SEVİYE

Yumurtalık kanseri taramasında kullanılan en kapsamlı şekilde incelenen tümör belirteçidir. Bu belirteci sağlayan OC-125 monoklonal antikoru tarafından bir immünojen olarak tanınan yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olan CA-125'tir. Normal kanser olmayan hastalarda seviye 35 U/ml'dir. CA-125 seviyeleri epitelyal yumurtalık kanserlerine yakalanan hastalarda %85'inde yükselme (35 U/ml'den fazla) görülmektedir. Ancak evre I sviyesinde olan hastaların sadece %50'sinde kurtulma şansı bulunmaktadır. Böylece erken müdahalenin mortalite üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu görülmektedir. CA-125 endometriozis, pelvik enflamatuar hastalık, adenomiyoz, karaciğer hastalığı, pankreatit, peritonit ve diğer birçok iyi huylu süreç dahil olmak üzere diğer bazı hastalık süreçlerinde yükseltilmektedir. Ayrıca endometriyal adenokarsinomun yanı sıra safra yolu tümörleri,

karaciğer, pankreas, meme ve kolon karsinomları gibi hastalıklardad da yükselme görülmektedir. CA-125 ve diğer belirteçleri kullanan birkaç yapılan çalışmaları incelediğimizde CA-125'in yumurtalık kanseri için toplu taramada kullanımını garanti etmek için yeterli özgüllüğe sahip olmadığı sonucunu ortaya koymuştur [68]. CA-125'i tamamlayıcı diğer serum belirteçlerinin eklenmesi duyarlılığı özgüllüğü ve pozitif öngörü değerini artırabilir. Ancak bu diğer belirteçler büyük araştırmalarda test edilmemiş olup kesinlikle tarama maliyetini artırmaktadır. Buların yanı sıra bir işaretleyicinin seri tespitlerinin özgüllüğü ve pozitif öngörü değerini iyileştirdiği de öne sürülmüştür [69].

TRANVAJİNAL ULTRASON

Transabdominal ve transvajinal ultrason noninvaziv tarama modaliteleri olarak araştırılmış olmasına rağmen overi görüntüleme konusundaki üstün yeteneği nedeniyle transvajinal ultrason tercih edilen yöntemdir. Transvajinal ultrason ile ilgili en büyük sorun yeterli özgüllüğün olmamasıdır. Spesifikliği artırmak için morfolojik skorlama sistemleri önerilmiştir. Araştırılan kriterler boyut/hacim, kist duvarından papiller çıkıntılar ve kist karmaşıklığını içerir. Transvajinal ultrason ve morfolojik indeks kullanan 3.220 kadın üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışma da %98.7 özgüllük ve %6.8 pozitif öngörü değeri sağlandığı görülmüştür. Evresi 2 ve 1 olan üç kanseri bulmak için kırk dört laparotomi gerektirmektedir [70].

Önerilen başka bir tarama yöntemi habis hastalıkla ilgili spesifik akış modellerini saptamak için transvajinal ultrasonla birleştirilmiş renkli

Doppler görüntülemesidir. Renkli akış Doppler'in kullanımı neoplazmalarla ilişkili vaskülaritede gözlenen farklılıklara dayanır. 1.0'ın altındaki bir pulsatilite indeksinin yansıttığı gibi akışa göre düşük empedans ve 17 malignitenin 16'sında gösterebilmektedir. Buna karşılık 36 iyi huylu yumurtalık tümörü vakasının 35'inde pulsatilite indeksi 1.0 veya daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar göstermektedir. Pulsatilite indeksin bu çalışmada habis tümörleri belirlemedeki hassasiyeti ve özgüllüğü sırasıyla %94 ve %97 olduğunu söyleyebiliriz. Ailesinde yumurtalık kanseri öyküsü olan 1.600 kadın üzerinde yapılan bir araştırmada 61 hastanın cerrahi işlem geçirmesiyle sonuçlanmıştır. Altı yumurtalık kanseri (beş evre I, bir evre III) ve üç tümörün düşük malign potansiyele sahip olduğu kabul edildi [71]. Çeşitli kombinasyonlarda transabdominal ultrason, transvajinal ultrason, morfolojik indeks ve renkli Doppler indekslerini kullanan beş çalışmanın özetine baktığımızda 11.283 kadını taradı. Bu kadınların 486'sında kesin tanı için laparotomi gerektiği raporlandı. 13'ü evre I, 5 invaziv olmak üzere 22 kanser vakası bulundu. Bu yumurtalık kanseri için %95,8'lik bir özgüllük ve 3,1'lik bir pozitif öngörü değeri sağladığı ortaya konulmuştur [72].

Tarama Önerileri

1994 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri Yumurtalık Kanseri Konferansında CA-125 ve transvajinal ultrason ile taramanın yumurtalık kanseri ölüm veya morbiditesini azaltmak için etkili bir şekilde kullanılabilmesine dair hiçbir kanıt olmadığı sonucuna varmıştır. Bu testler şu anda rutin tarama için önerilmemektedir. Ulusal

Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen Prostat, Akciğer, Kolon ve Yumurtalık kanseri tarama denemesi şu anda 55 ila 74 yaş arasındaki kadınlarda yumurtalık kanserini saptamada pelvik muayene, transvajinal ultrason ve CA-125 seviyesinin etkinliğini test etmektedir. Bu önerilerin prospektif randomize çalışmanın tamamlanmasını beklemekte olduğunu söyleyebiliriz [73]

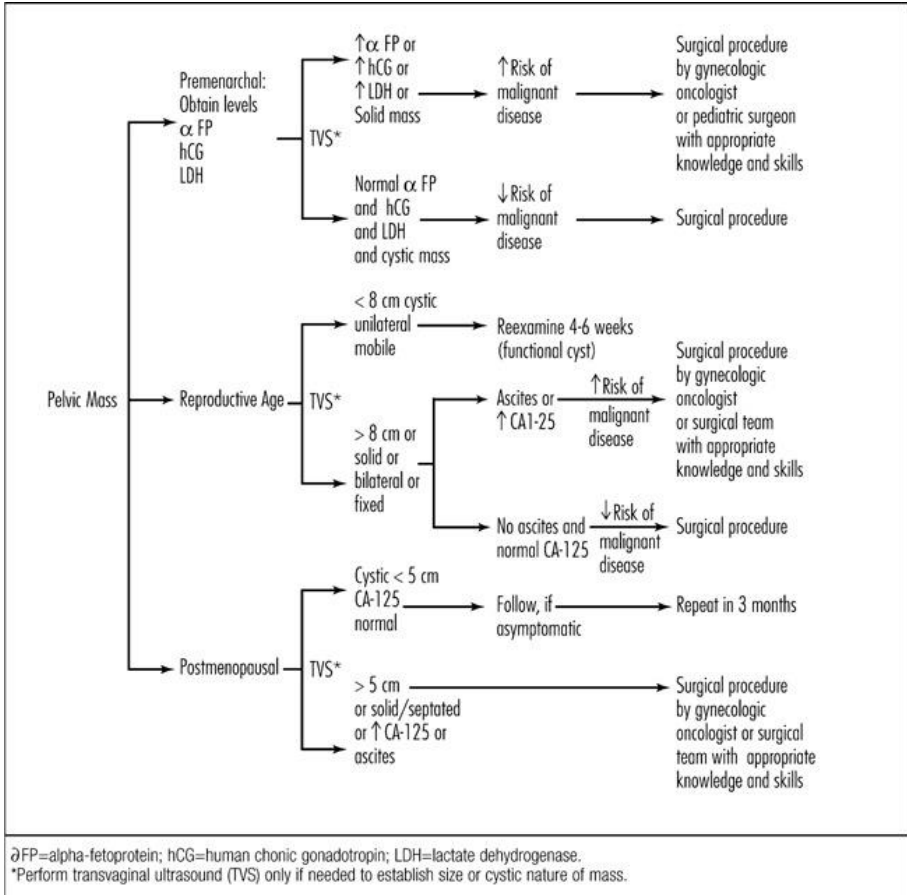
YÜKSEK RİSKLİ KADINLAR

Genetik çalışmalara veya aile öyküsüne dayalı olarak yüksek risk taşıyan kadınların taranmasının uygunluğu tartışılmaya devam etmektedir. Bu kadın grubunda serum CA-125 düzeylerinin ölçümü ve transvajinal sonografi sistematik olarak çalışılmamıştır. Tarama prosedürleri genetik yatkınlığı olan kadınlarda yumurtalık kanserinin erken teşhisinde daha etkili olabilmektedir. Ancak bu hipotezi test etmek için klinik deneylere ihtiyaç vardır. Şimdilik American College of Obstetricians and Gynecologists çocuk doğurma işlemini tamamlanana kadar veya 35 yaşına gelene kadar yüksek risk altındaki kadınlarda yıllık rektovajinal muayene olmasını ve CA-125 seviyesi ve transvajinal ultrason önermektedir. Böylece gelinen bu noktada profilaktik ooforektomi düşünülmelidir.

HNPCC ailelerinin yüksek riskli üyelerini gören herhangi bir doktor bu hasta grubunda görülen çok sayıda kanser nedeniyle daha da çetin bir zorlukla karşı karşıyadır. International Collaborative Group'un HNPCC hakkındaki fikir birliği önerileri kolon kanseri teşhisinin ardından subtotal kolektomi uygulanan kadınlarda veya ciddi kanser fobileri olan

HNPCC ailelerinin asemptomatik yüksek riskli üyelerinde profilaktik total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi seçeneğini sunulmaktadır. Bunun dışında yüksek riskli bireyler için gözetim kılavuzları kolonoskopi prosedürlerine ek olarak, endometriyal küretaj, transvajinal ultrason, muhtemelen yumurtalıkların Doppler renkli kan akışı görüntülemesi ve 30 yaşından sonra yıllık serum CA-125 ölçümünü içermektedir [74].

Kansere kalıtsal yatkınlığı olan bireylerde takip bakımı için en son öneriler Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü tarafından organize edilen Kansere Genetiği Çalışmaları Konsorsiyumu tarafından toplanan kişilerin üstlenmiş olduğu görev gücünden gelmektedir. HNPCC ile ilişkili mutasyonları olan hastalar için 25 yaşından itibaren her bir ila üç yılda bir kolonoskopi önerilir. Endometriyal kanser taraması da önerilir.



Şekil 6.

Pelvik Kitleli Olan Bir Kadının Yönetimi

Görev gücü yumurtalık kanseri için gözetim önermek için yetersiz bir kanıt buldu. Ancak bazı uzmanların bunu tavsiye ettiğininde ayrıca kaydetti. Profilaktik cerrahi (yani, kolektomi veya histerektomi) lehinde veya aleyhinde herhangi bir öneride bulunulmamıştır. Ancak bu tür cerrahi mutasyon taşıyıcıları için bir seçenektir. BRCA1 mutasyonları olan bireylere erken meme kanseri ve yumurtalık kanseri

taraması BRCA2 mutasyonları olan kadınlara ise erken meme kanseri taraması önerilir. Yine mutasyon taşıyıcıları için bir seçenek olmaya devam etmesine rağmen profilaktik cerrahi (yani mastektomi veya ooforektomi) lehinde veya aleyhinde herhangi bir öneride bulunulmamıştır [75].

Hücresele yaşlanma normal insan hücrelerinin proliferatif kapasitelerini kaybetmesi ve hücre döngüsünden nispeten kararlı bir duruma geçmesiyle karakterize edilmekte aynı zamanda replikatif yaşlanma olarak da adlandırıldığı bir süreç olarak düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan bazı araştırmalara baktığımızda DNA hasarının olması oksidatif stres ve onkogen stres gibi faktörlerin neden olduğu hücresele yaşlanma fenotipinin temelde replikatif yaşlanma ile aynı olduğunu görülmektedir. Ancak spesifik mekanizmada farklılıklar gösterdiğini de bulmuştur. Bu hücresele yaşlanma biçiminin telomerlerin kısalması ve çoğalma nesilleriyle ilgisi yoktur. Bu nedenle erken yaşlanma olarak adlandırılır. Erken yaşlanmanın kanseri önlemenin üçüncü hücre içi mekanizması olduğu ardından tümörlerin oluşumu gelişimi ve tedavisi ile yakından ilişkili olan hücresele DNA onarımı ve apoptoz olduğu gösterilmiştir [76]. Bu nedenle hücresele yaşlanma yumurtalık kanseri için yeni bir tedavi olarak önerilmiştir.

Hücresele Yaşlanma

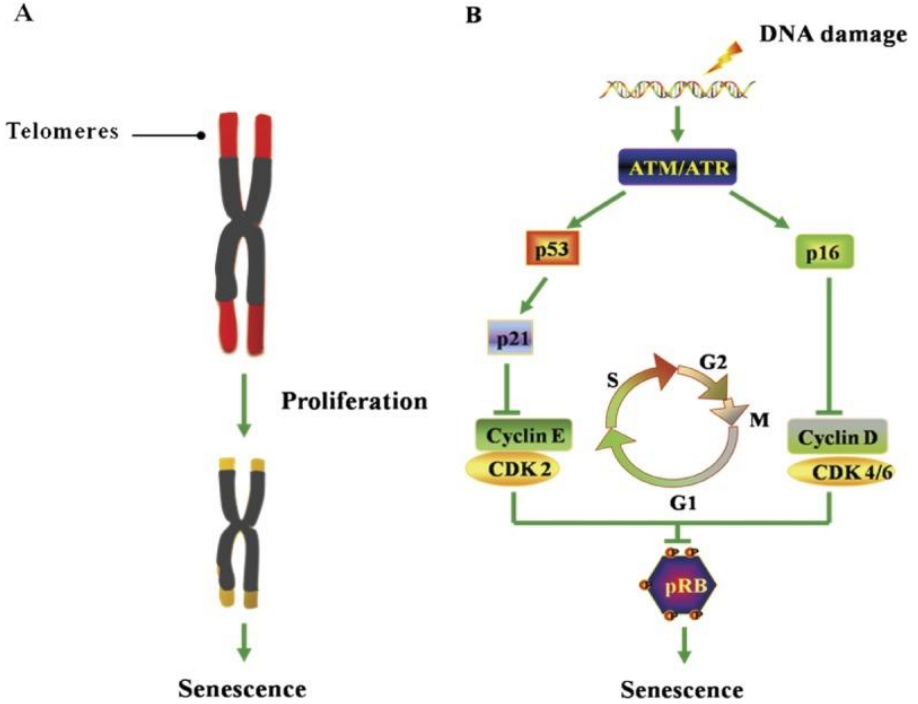
Hücresele Yaşlanma Mekanizması Normal insan hücreleri, in vitro kültür koşulları altında sınırlı bir ömre sahiptir. Bu fenomen ilk olarak in vitro insan hücrelerinde kültürlenmiş fibroblastlarda gözlemlendi. Haiflick ve

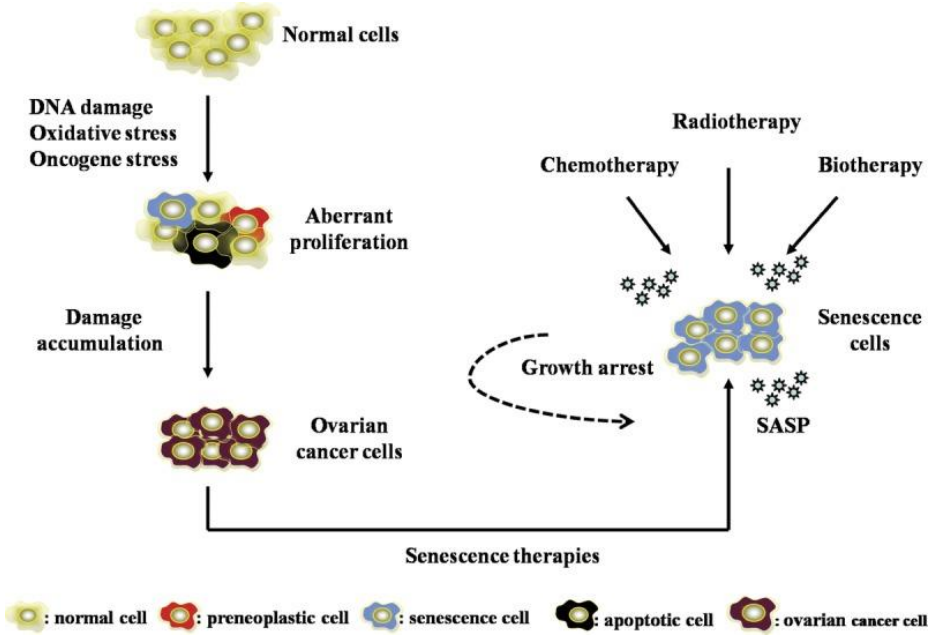
Moorhead'in 1961'deki bulgusuna göre insan diploid fibroblast hücrelerinin sürekli kültürü 50 ila 70 nesillik in vitro proliferasyonlarda bir yaşlanma durumuna girecektir [77]. Bu koşullar altında hücreler sürekli çoğalma yeteneğini kaybetmişti ama hala canlı olduğu görülmüştür. En uygun kültür koşulları sağlansa bile hücreler sınırlı çoğalma kaderinden kurtulamaz. Hücrelerin bu proliferatif sınırına bazen Haiflick sınırı denilmektedir. Normal insan hücrelerinin sınırlı in vitro bölünme potansiyeline sahip olduğu fenomeni Haiflick tarafından hücre yaşlanma veya daha doğrusu replikatif yaşlanma olarak bilinir. Telomer kısalması hipotezi replikatif yaşlanma mekanizması hipotezi arasında yaygın olarak kabul edilmektedir. Muller ilk kez 1938'de telomeri önerdi ve bunun *Drosophila*'daki yaralı ve parçalanmış kromozomların uçları arasında kolayca bağlandığını buldu. Böylece erimiş uç ve halkasallık veya disentrik kromozomların oluşumu gibi çeşitli kromozom sapmaları oluşturmaktadır [78]. Ancak kromozomların doğal ucu tıpkı kromozomun ucunun stabilitesini koruyan bir şapka gibi ne kopmuş kromozomların uçlarına bağlı ne de kromozomların doğal ucuyla birleşik görünüyor. Bu nedenle kromozomun her iki ucunda yer alan parçaya Müller tarafından telomer adı verilmiştir [78]. Telomer kısalması hipotezi fibroblastın bölünme yeteneği ile telomer uzunluğu arasındaki korelasyonu ve daha uzun telomerlere sahip hücrelerin daha kısa telomerlere sahip olanlara göre daha fazla bölünme süresine atıfta bulunur. Çalışmalar kültür sırasında çeşitli birincil insan hücrelerinde telomer kısalmasının varlığının görüldüğünü göstermiştir. Bu sonuçlar telomer kısalmasının birincil hücreler tarafından deneyimlenebilecek bölünme sürelerinin sayısında

doğrudan bir rol oynadığını ve hücrel yaşlanmanın bir belirteci olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle telomer kısalması veya telomer yapısal yıkımı yaşlanmanın ana mekanizması olarak kabul edilir [79]

Bu çalışmanın derinleşmesiyle birlikte araştırmacılar yaşlanma fenotipini (geri dönüşümsüz büyüme durması, apoptoz ve hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler) tetikleyen tek faktörün telomer kısalması olmadığını keşfettiler. DNA hasarı ve bazı onkogenlerin ekspresyonu dahil olmak üzere telomer ile ilgisi olmayan bazı uyarılar da normal hücre büyümesi durmasını tetikleyebilir ve bir yaşlanma fenotipi sergileyebilir. Telomerler dışındaki indükleyicilerin bir ortak noktası bulunmakta tümör oluşumuna neden olma ya da teşvik etme potansiyeline sahip olmasını söyleyebiliriz. Hücrel yaşlanma hücre proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla tümörjenezini önlemek için güvenli bir mekanizma gibi görünmektedir. Hücrel yaşlanma hücre döngüsünün sinyal düzenleme faktörünü ve karmaşık yaklaşımı içerir. Hücrel DNA hasar saldırıları ile karşılaştığında, p16, p21, p53 gibi proteinleri ve G1/S tutuklaması ile ilgili retinoblastoma (RB) proteinini aktive edebilir ve hücrelerde proliferasyon durması meydana gelebilir. Bunlar arasında p53-p21-pRB ve p16-pRB'nin sinyal yolları en önemlileridir. Hücre döngüsünün durdurulmasının uyarılmasındaki tümör baskılayıcı gen p53, p21'in yüksek ekspresyonunun uyarılmasıyla gerçekleştirilir. Ayrıca yüksek ifadeli p21, sikline bağımlı kinaz (CDK) 2 ve tip E hücre döngüsü proteininin bağlanmasını önleyebilmektedir. Böylece RB'nin fosforilasyonunu önleyebilir. Hücre

döngüsü ilerlemesi ve farklılaşması fosforilasyon yapmama veya düşük fosforilasyon formunda olan RB transkripsiyon aktivasyon fonksiyonlarını inhibe etmek için birkaç transkripsiyon faktörü ile birleştirilebilir ve ayrıca S fazından G1 fazına ihtiyaç duyulan aşağı akış genlerinin ekspresyonunu kontrol etmek için büyümenin durmasına neden olmaktadır. p16 geninin ekspresyonu hücre yaşlanmanın korunmasında önemli bir rol oynar.(Şek.1).1). p16-pRB veya p53-p21-pRB yolu aktivasyonunun, yaşlanmanın indüksiyonunda yer alıp almadığı, türlerin hücre tipine ve kökenine bağlı gibi görünmektedir [80].





Şekil 7.

Replikatif yaşlanmaya ve erken yaşlanmaya genel bakış. A, Telomer kısalması kaynaklı replikatif yaşlanma. B, Birikim stresinin neden olduğu erken yaşlanma [81].

Hüresel Yaşlanmanın Tespiti Biyobelirteçleri şunda hüresel yaşlanmayı tespit etmenin birçok yolu vardır. Optik mikroskop kullanılarak gözlemlenen yaşlanan hücrelerin morfolojik değişikliklerine ek olarak yaşlanma ile ilişkili β -galaktosidaz (SA- β -gal) boyama, yaşlanan hücreleri göstermenin yaygın bir yoludur. 1995 yılında Dimri ve ark. kültür ortamının pH değeri 6 olduğunda in vitro olarak kültürlenmiş diploid fibroblastlar için β -galaktosidaz boyama pozitif oranının yaş arttıkça kademeli olarak arttığını bulmuşlardır. Bu nötr β -galaktosidaz, onlar tarafından SA- β -gal, yani SA- β -gal olarak

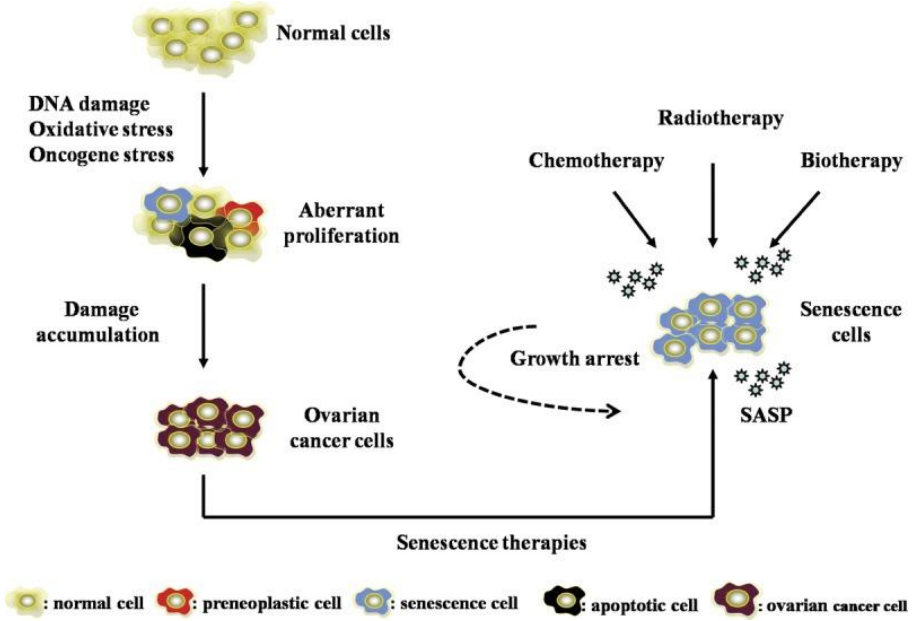
tanımlandı [82]. Yaşlanan hücreler veya dokular tarafından üretilen β -galaktosidaz, X-Gal substratını katalize ederek optik mikroskop altında kolaylıkla gözlemlenebilen koyu mavi bir ürün oluşturabilir. SA- β -gal'in ayrıca insan epidermisinin stratum corneum hücrelerinde yaşın artmasıyla arttığı da bulunabilir. Ek olarak SA- β -gal, replikasyon sürecinden bağımsız olan DNA hücreleri ile hareketsiz hücreler arasında ayırım yapabilir. SA- β -gal, in vivo ve in vitro kullanılabilen bir tür biyolojik belirteçtir. SA- β -gal saptama yöntemi basit ve kullanımı kolay olduğundan, yaşlanmış hücrelerin saptanmasında geniş çapta uygulanmıştır. Şu anda 2300'den fazla makale bu yöntemi uygulamıştır. Ancak bildiğimiz gibi, yaşlanan hücreleri güçlü bir şekilde tanımlayabilen tek bir biyobelirteç yoktur. Son zamanlarda çok sayıda çalışma Tablo'da özetlenen çeşitli biyobelirteç sınıflarının potansiyel yaşlanma göstergeleri olarak tanımlanabileceğini kanıtladı.

Yumurtalık Kanseri Tedavisinde Hücresel Yaşlanma

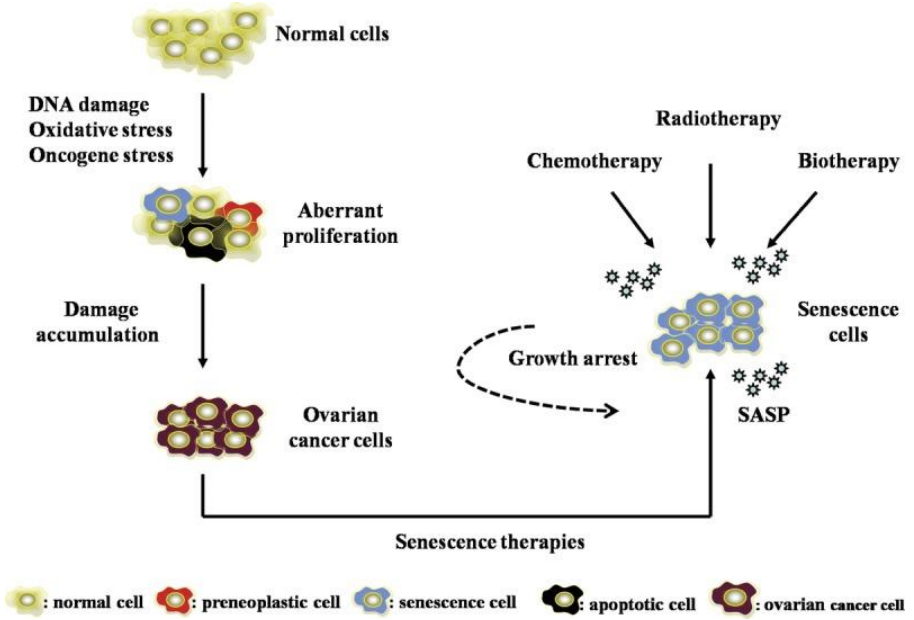
Son araştırmalarda, tümör hücrelerinin sınırsız çoğalmasını önlemek için tümör hücre yaşlanmasını tetiklemenin önemli bir tedavi olabileceği doğrulanmıştır. Normal hücreler anormal hücre proliferasyonunun başlangıç fazını tetikleyen DNA hasarı oksidatif stres ve onkogen stresinden kaynaklanan değişiklikleri biriktirir. Bu anormal proliferasyon preneoplastik lezyonlara neden olabilmekte ve bu anormal duruma paralel olarak yaşlanma ve apoptoz gibi yumurtalık kanseri hücresinin içsel arızaya dayanıklı mekanizmalar aktive edilir. Yumurtalık kanserinin ilerlemesi sırasında yumurtalık kanserine yol açan bu koruyucu mekanizmaları geçersiz kılmak için hasar birikimi

elde edilir. Deneysel araştırmalar kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerin hücresele yaşlanmayı tetikleyebileceğini doğrulamıştır. Aynı zamanda yumurtalık kanserinde hedef biyolojik tedavinin tedavisine yönelik araştırmalar da belli ilerlemeler kaydetmiştir. Kemoterapi, radyoterapi ve biyoterapinin neden olduğu hücresele yaşlanma büyümeyle kalıcı olarak durdurur. Kanser hücrelerinde kemoterapinin neden olduğu yaşlanma apoptoza önemli bir alternatif hücre olup kaderini belirlemektedir [83] Çalışma kanserde p53'ün apoptozdan bağımsız bir işlevi olduğunu ileri sürdü ve Bcl-2'yi aşırı eksprese eden murin lenfomaların apoptoz yerine p53 ve p16 INK4a tarafından kontrol edilen bir yaşlanma programını devreye sokarak kemoterapiye yanıt verdiğini gösterdi. Bunun aksine doksorubisin tarafından indüklenen DNA hasarına maruz kalan kolorektal kanser hücrelerinde DNA metiltransferaz (DNMT) DNMT3a ekspresyonunun yukarı regüle edilmesi yaşlanmayı apoptoza çevirdiğini ileri sürülmüştür. Yaşlanan hücreler p53'e bağılı apoptotik uyarılarla tehdit edildiğinde tedavilere yanıt olarak nekroz geçirmektedirler. Muñozespín ve diğerele hücresele yaşlanmanın ardından yaşlanan hücrelerin makrofaj bağımlı temizlenmesinin veya yakındaki hücrelerin aşırı büyümesinin hücreselliliğini değıştirdiğini ve doku yeniden şekillenmesine neden olduğunu öne sürdü [84]. İlginç bir şekilde yumurtalık kanseri hücrelerinde yaşlanmanın aktivasyonu yumurtalık kanseri mikroçevresini değıştirmek için bağışıklık sistemi hücrelerini çekebiyen ve aktive edebilen güçlü bir yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi (SASP) ile ilişkilendirildi. İmmün fonksiyon bozukluğunda SASP'nin proinflatuar doğası yaşlanmış hücreleri

veya hayatta kalan diğer kanser hücrelerini öldürebilen ve temizleyebilen immün hücreleri toplayabilmektedir. Sonuç olarak kemoterapi, radyoterapi ve biyoterapinin neden olduğu hücresel yaşlanma yumurtalık kanserine alternatif veya tamamlayıcı tedaviler olarak araştırılabilir.



Şekil 8. Replikatif yaşlanmaya ve erken yaşlanmaya genel bakış. A, Telomer kısalması kaynaklı replikatif yaşlanma. B, Birikim stresinin neden olduğu erken yaşlanma.



Şekil 9. Yumurtalık kanseri tedavisinde hücresel yaşlanmaya genel bakış.

Hücresel Yaşlanma ve Yumurtalık Kanseri Kemoterapisi Cerrahi adjuvan kemoterapi gibi tedaviler içeren 5 yıllık sağkalım oranını önemli ölçüde uzatması oldukça zor olan (yaklaşık %20) yumurtalık kanseri tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Özellikle kemoterapi direnci ve yumurtalık kanserinin güçlü invazyon ve metastaz yeteneği yumurtalık kanseri hastaları için uzun vadeli iyileştirici etkide ve hayatta kalma oranında ciddi azalma ile sonuçlanmaktadır. Yumurtalık kanseri kemoterapisi yumurtalık kanseri hücrelerinin apoptozunu indüklemeyi amaçlar. Bununla birlikte tümör hücrelerinin genel olarak apoptozda bir bariyeri vardır ve bunun bir sonucu olarak apoptoz direnci yumurtalık kanseri tedavisinde zor bir

problem olarak görülmektedir. Bildiğimiz gibi tümör hücreleri kısıtlama olmadan çoğalma yeteneğine sahiptir ve bir zamanlar tümör hücrelerinin yaşlanma durumuna girme yeteneğini kaybettiği düşünülmüştür. Bununla birlikte araştırmaların derinleşmesiyle çalışmalar kemoterapi ilaçlarının tümör hücrelerinde hücre yaşlanmayı tetikleyebileceğini doğrulamıştır. Yaşlanan hücreler kalıcı olarak büyümeyi durdurur ve DNA hasarını onandıktan sonra hala hücre döngüsü durmasına maruz kalır. Kemoterapi hücre döngüsü durmasını ve yaşlanmayı indükleyebilir ancak hücre döngüsü durması yaşlanmanın eşanlımlısı değildir. Büyüme faktörlerinin eksikliği nedeniyle hücreler baskılanır ve büyüme faktörlerinin eklenmesi çoğalmaya neden olur. Başka bir türü geri dönüşü olmayan bir baskısı olan kilitli olan çeşittir. Farklılaşmış hücreler frene basar ve aşırı uyarım yaşlanmaya neden olur [85] Birçok çalışma düşük doz kemoterapi ilaçlarının tümörün hücre yaşlanmasına neden olabileceğini bulmuştur ve ayrıca tümör hücre yaşlanmasının uyarılmasının ilaç direncini tersine çevirmek için uygun bir strateji olduğunu kanıtlamıştır. Yaşlanmaya neden olan kemoterapi bir yandan kemoterapi dozunu azaltabilir öte yandan apoptoza karşı tümör direnci sorununu da çözebilir. Çalışmalar düşük doz kemoterapi ilaçlarının ağırlıklı olarak hücre döngüsünün G1 fazında uzun süreli hücre döngüsü durmasıyla sonuçlanan A2780 yumurtalık karsinomu hücre yaşlanmayı indükleyebileceğini göstermiştir. Ayrıca Schmitt'e göre Farelerde kemoterapi çalışmasında elde edilen bulgularda kemoterapi ilaçları tümör hücrelerinde yaşlanma değişikliklerine neden olabilir ve hücre yaşlanma yolu kemoterapinin etkisini doğrudan etkilemekte

olup bu da yaşlanan hücrelerin ekspresyon oranının prognoz ile yakından ilişkili olduğunu doğrulamaktadır [86]. Şu anda kemoterapötik ajanlar tarafından indüklenen hücre proliferasyonunun döngüsel olarak durdurulmasının DNA hasarı ile ilgili olduğuna inanılmaktadır. Düşük doz kemoterapinin neden olduğu DNA hasarı onarılamazsa yumurtalık kanseri hücreleri apoptoz yerine yaşlanma eğilimi gösterir. Bu nedenle yaşlanma kemoterapiye verilen in vivo yanıtta önemli bir rol oynar. Hücresel Yaşlanma ve Yumurtalık Kanseri Radyoterapisi foton radyasyonunun (x-ışınları, γ -ışınları) ve özel ışınların (α , nötron, proton ve elektron) iyonizasyon etkisine yol açma özelliği radyoterapi ile tümör hücrelerinin genetik materyal yapısını yok etmek için tam olarak kullanılmakta olup bu tümör hücrelerini öldürmektedir. Cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında radyoterapi organ dokusunun travmatik yaralanmasını önleyebilir, organ yapısının bütünlüğünü sağlayabilir ve kanser hastalarının hayatta kalma süresini önemli ölçüde uzatabilir.

Yumurtalık kanserinde kitle küçültme ameliyatı ve adjuvan kemoterapi hala temel tedavilerdir. Küçültme cerrahisi ve kemoterapi ile karşılaştırıldığında yumurtalık kanseri tedavisinde radyoterapi uygulaması nispeten daha az olmakla birlikte yine de belli bir konuma sahiptir. Yumurtalık kanseri radyosensitif bir tümör olup radyoterapi yumurtalık kanserinin ana tedavisi olmasa da ameliyat sonrası adjuvan tedavi, ilerlemiş ve tekrarlayan lezyonların palyatif tedavisi olarak kullanılabilir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ameliyat ve adjuvan kemoterapi sonrası ilerlemiş yumurtalık karsinomu

olan hastalar için yoğunluk ayarlı tüm abdominal radyoterapinin klinik fizibilitesini doğrulayan faz 1 klinik deneyi gerçekleştirdi. 2011'de faz 2 klinik denemesi yapıldı ayrıca yoğunluk modülasyonlu tüm abdominal radyoterapi tedavisinin adjuvan kemoterapiden sonra ilerlemiş yumurtalık karsinomu hastaları için etkili bir konsolidasyon tedavisi olarak kullanılabileceğini öne sürdü. Şimdiye kadar birçok araştırma radyoterapinin yumurtalık kanseri üzerinde tedavi edici bir etkisi olduğunu doğrulamıştır. Epitelyal yumurtalık kanserinde ileri yumurtalık kanserinin neden olduğu ağrı kanama veya baskı semptomlarını gidermek için radyoterapi kullanılabilir [87] Yahara ve diğerleri tam remisyondan sonra sınırlı nüks gösteren 27 hasta seçti ve epitelyal yumurtalık kanserinin nüksetmesi için kesin radyoterapinin etkinliğini ve toksisitesini değerlendirdi. Epitelyal yumurtalık kanserinin sınırlı nüksü için radyoterapinin ciddi toksisite olmaksızın daha iyi bir lokal kontrol oranı elde edebileceğini bulmuşlardır [88]. Wei ve ark. ayrıca kemoterapi ile kombine edilen radyoterapinin platine dirençli nükseden epitelyal yumurtalık kanseri üzerinde iyi bir iyileştirici etkiye sahip olduğunu doğrulamıştır [88]. Albuquerque ve diğerleri uzun süreli takibin lokalize tekrarlayan yumurtalık kanserinde ilgili alan radyasyon tedavisinin faydasını doğruladığını bildirdi. Yumurtalık şeffaf hücreli karsinomda radyoterapi erken evre (evre IC ve evre II) olan hastalarda 5 yılda hastalıksız sağkalımı %20 artırabilir [89]. Macrie ve ark. pelvik radyoterapinin over berrak hücreli karsinomdaki rolünü değerlendirdi. Bu hastalığı olan hastaların ameliyattan sonra pelvik nüksetme eğilimi sergilediğini ve kemoterapi ve pelvik radyoterapinin mikroskobik tümör hücrelerini etkili bir

şekilde sterilize edebildiğini buldular. Ayrıca pelvik radyoterapinin yumurtalık şeffaf hücreli karsinomalı hastalara fayda sağlayabileceğini öne sürdüler [90].

Bildiğimiz gibi başarılı radyoterapinin anahtarı tümör hücrelerinin radyoterapiye duyarlılığını artırmaktır. Bazı veriler büyük ölçekli radyasyonun (x-ışını) tümör hücresel yaşlanmasını indükleyebileceğini ve tümör hücrelerinde x-ışını hassasiyetini daha fazla değiştirebileceğini göstermektedir. Penha ve diğerleri radyasyona maruz kalmanın farklı doz ve zamanlarının tümör hücreleri üzerinde farklı etkiler belirlediğini bildirdi. Özellikle düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona bağlı yaşlanma karsinogenezin hem erken hem de geç aşamalarında büyümeyi inhibe edici tepkiyi indüklemek için umut verici bir terapötik hedef olabilir ve radyoterapinin toksisitesini azaltmak için bir fırsat sunabilir. Yaşlanma kanser karşıtı stratejilerde giderek daha önemli bir rol oynadığından yaşlanmayı tetikleyen radyoterapi tiroid kanserinde yaygın olarak kullanılmaktadır. akciğer kanseri, meme kanseri, baş ve boyun kanseri, vb. yumurtalık kanseri tedavisinde yararlı bir araç olduğu ileri sürülmektedir.

Hücresel Yaşlanma ve Yumurtalık Kanseri Biyoterapisi Radyoterapi ve kemoterapi gibi geleneksel tümör tedavileri, esas olarak tümör hücresi ölümüne neden olarak tedavi hedeflerine ulaşmaktadır. İyi kısa vadeli terapötik etki avantajı sayesinde, tümör kütlesi hızla küçülür. Bununla birlikte, metastaz ve nüks gibi olumsuz durumların ortaya çıkması, geleneksel tümör tedavi modunun daha az tatmin edici terapötik etkisi ile sonuçlanır. Biyoterapi, geleneksel kemoterapi ve radyoterapinin

Bunların aksine büyük yan etkiler olmaksızın hastaların hayatta kalma süresini önemli ölçüde uzatabilir. Bu nedenle yaşlanma yolunu eski haline getirmek ve tümör hücrelerinin yaşlanmasını indüklemek umut verici yeni bir terapötik hedefdir. Sadece yumurtalık kanseri hücre hatlarında değil örneklerde de yaşlanma özelliklerine kanıt sağlayan bazı araştırmalar vardır. SA- β -gal ve p16 hücre yaşlanma belirteçleri olarak tanımlanmıştır. Konecny ve arkadaşlarının çalışmasında birincil klinik yumurtalık kanseri örneklerinde p16'nın aşırı ekspresyonunun yaşlanmaya neden olabileceğini buldular. Mikułapietrasik ve diğerleri SA- β -Gal ekspresyonunun yaşlanmaya neden olan yumurtalık kanseri metastaz örneklerinde önemli ölçüde arttığını gösterdi. Son yıllarda araştırmacılar bu yönde özetlenen yararlı girişimlerde bulundular.

Gen terapisi açısından Bitler ve diğerleri Wnt5a aktivasyonunun histon hücre döngüsü düzenleyici promyelositik lösemi yaşlanma yolunu teşvik ederek insan epitelyal yumurtalık kanseri hücrelerinin yaşlanmasını indüklediğini gösteren ilk kişilerdi. Farklı Wnt5a ekspresyonunun epitelyal yumurtalık kanseri hastalarında farklı tümör evresi ve genel sağkalım ile korele olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu veriler insan epitelyal yumurtalık kanseri hücrelerinin yaşlanmasını yönlendirmek için Wnt5a sinyalinin yumurtalık kanseri terapötiklerini geliştirmek için potansiyel olarak yeni bir strateji olduğu fikriyle uyum göstermekteydi [91]. Pan ve diğerleri Daxx silme işlemini, fare yumurtalık yüzey epitel hücrelerinin yaşlanmasını p53/p21'e bağlı bir şekilde hızlandırabileceğini ve DNA hasarı ile ilgili proteinlerin (p-H2AX ve p-CHK2) ve hücre döngüsü ile ilgili genin (p21 ve p27)

olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar DAXX'in epitelyal yumurtalık karsinomu tümör oluşumunda rol oynayabileceğini ve bir antikanser hedefi olabileceğini düşündürmektedir [92]. Aird ve diğerleri ribonükleotid redüktaz M2 (RRM2) ekspresyonunun epitelyal yumurtalık kanseri hücre dizilerinde ve numunelerinde normal kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve RRM2 ekspresyonunun düşürülmesinin insan epitelyal yumurtalık kanseri hücrelerinin büyümesini bir hücre yaşlanma mekanizması yoluyla inhibe ettiğini buldu. Bu veriler RRM2'nin yaşlanmayı indüklemek için inhibisyonunun epitelyal yumurtalık kanseri hastaları için yeni bir terapötik strateji olduğunu göstermektedir [93]. Özeş ve arkadaşları HOTAIR'in DNA hasarında hücre yaşlanmaya katkıda bulunan anahtar rolünü göstermiştir. HOTAIR'in aşırı ekspresyonunun tümör mikro ortamını değiştirebileceğini ve tümör büyümesini yavaşlattığını bildirdiler. HOTAIR'in yumurtalık kanserinde ilaç direncine yönelik yeni bir terapötik strateji için bir hedefi temsil edebileceğini öne sürdüler [94]

RNA interferans inhibitörü açısından Sun ve diğerleri zeste homolog 2 (EZH2) ekspresyonunun azaltılmış arttırıcısının G0/G1 fazında SKOV3/DDP hücre döngüsü durmasını indükleyebileceğini ileri sürde aynı zamanda yaşlanma sinyal proteinlerinin (p14 ARF , p16 INK4a, p53 ve p21) bazı ifadeleri önemli ölçüde arttığını ve diğer proteinlerinde (CDK1, CDK2 ve H3K27me3) daha düşük olduğunu ifade etti. Bu bulgular EZH2 ekspresyonuna müdahale etmenin yumurtalık kanseri hücrelerinin sisplatin direncini muhtemelen tersine

çevirebilecek yeni bir aday olabileceğini düşündürmektedir [95]. mRNA açısından Liu ve diğerleri miR-506'nın aşırı ekspresyonunun CDK4/CDK6-FOXM1 sinyal yolunu engelleyebileceğini, sonuç olarak proliferasyonu azaltabileceğini ve yumurtalık kanseri hücrelerinde ve örneklerinde yaşlanmayı teşvik edebileceğini gösterdi. Bu yeni tanınan miR-506-CDK4/6-FOXM1 eksenini yumurtalık kanserinin patogenezi hakkında daha fazla bilgi sağlar ve miR-506 yumurtalık kanseri için potansiyel bir tedavi olabilir. Weingerzel ve diğerleri yumurtalık kanseri hücrelerinde miR-433'ün anormal ekspresyonunun hücre yaşlanmanın indüklenmesine neden olabileceğini ve kemorezistansa aracılık etmek için hücre içi sinyali etkileyebileceğini gösterdi. Yüksek miR-433 ekspresyonunun kanserin ilerlemesini ve hastanın hayatta kalmasını etkilemek için koruyucu bir mekanizma görevi görebileceğini tahmin ederek bu görüşü ileri sürdüler [96].

Sonuç olarak hücre yaşlanma sitokin DNA hasarı veya onkojenin neden olduğu kontrolsüz hücre büyümesini ve karsinogenezi etkili bir şekilde önleyebileceğini söyleyebiliriz. Bu nedenle önemli bir tümör baskılama mekanizması olduğu aklımıza gelmektedir. Yumurtalık kanseri tedavisinde hücre yaşlanma araştırması esas olarak kemoterapi, radyoterapi ve biyoterapi vb. ile ilgilidir. Kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı hücre yaşlanma yumurtalık kanseri hücrelerini öldürmeyi amaçlamaz. Gerekli ilaçlardaki radyasyon dozu ve bunların toksik reaksiyonları muhtemelen geleneksel kemoterapi ve radyoterapiden daha azdır. Dahası, kemoterapide radyasyon kaynaklı hücre yaşlanma telomer uzunluğuna ve telomerase aktivitesine bağlı

olmayıp ilgili çalışma muhtemelen tümör tedavisindeki ilerlemeleri destekleyecektir. Biyoterapi temel olarak gen terapisini RNA etkileşimini, ve yumurtalık kanseri hücrel yaşlanmasının moleküler mekanizmasını daha da netleştirebilen ilaç miRNA tedavisi olarak öne sürülmektedir. Şu anda yumurtalık kanseri tedavisinde hücrel yaşlanma araştırması halen devam etmekte olup hücrel yaşlanma mekanizması belirsizliğini korumakta ve yaşlanmayla ilgili birçok gen çalışılmamıştır. Umut verici bir yumurtalık kanseri tedavisi olarak yumurtalık kanseri hücrel yaşlanmasının uyarılması büyük faydalar sağlamanın yanı sıra zorluklarıda ortaya çıkarmaktadır.

Başka bir açıdan baktığımızda ise salpenjektomi yukarıda tartışıldığı gibi yumurtalık kanserli bazı kadınların fallop tüplerinde öncül lezyonların varlığına dayanan bir önleme tekniği olarak tercih kazanmıştır. Bununla birlikte salpinjektomiye takiben risk azaltmanın yararını veya kanıtını belirlemek için hiçbir randomize prospektif çalışma yapılmamıştır. Jinekolojik Onkoloji Topluluğu yumurtalık kanserinin önlenmesine yönelik kılavuzlar ve tavsiyelerin yanı sıra diğerlerine ek olarak invaziv yumurtalık kanseri olan tüm kadınların (aile öyküsü, histolojisi veya yaşı ne olursa olsun) genetik test ve genetik danışmanlık almasını önermektedir. Bu testin amacı kadınları birey ve aile üyeleri için artan risk taşıyabilecek ve aynı zamanda sonuç ve terapötik yönetim üzerinde etkileri olabilecek yüksek riskli bir genin varlığı açısından değerlendirmektir. Ayrıca Jinekolojik Onkoloji Derneği kılavuzlar, yumurtalık kanseri geliştirme genetik riski (yani yüksek riskli genlerde germ hattı mutasyonlarının varlığı) olan 35-40

yaşlarındaki kadınlarda risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektomi yapılmasını önermektedir. Kadınların risk azaltıcı cerrahi geçirme yaşının bireyselleştirilmesinin yanı sıra Jinekolojik Onkoloji Derneği kılavuzları erken invaziv kanserleri ekarte etmek için yüksek riskli kadınlarda riski azaltan bilateral salpingo-ooforektomiyi takiben tüm yumurtalık ve fallop tüpünün mikroskopik incelemesini zorunlu kılar ve tavsiye eder. Germ hattı BRCA mutasyonları ve bozulmamış yumurtalıkları olan belirli yaş gruplarındaki bireylerde yıllık yumurtalık kanseri riskinin klinisyenlere ve hastalara risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektominin uygun zamanlaması konusunda yol göstermesine yardımcı olduğu tahmin edilmektedir. Bir çalışmada risk azaltıcı salpingo-ooforektomi BRCA'lı kadınlarda yumurtalık kanseri riskini azalttığını göstermiştir. Mutasyonlar %80 oranında, risk azaltıcı bilateral salpingo-ooforektominin zamanlaması önem arz etmektedir. Çünkü 45 yaşın altındaki kadınlarda cerrahi yapılması kardiyovasküler hastalık osteoporoz ve osteopeni riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda östrojen replasmanı düşünülmelidir (eğer meme kanseri yoksa), ancak östrojen tedavisinin yararları ve potansiyel riskleri veya optimal süresi belirlenmemiştir. Önemi bilinmeyen varyantlar ise BRCA1 ve BRCA2'nin yanı sıra yumurtalık kanserine karışan diğer yüksek riskli genlerde ortaya çıkarmaktadır. Ancak bu varyantların yumurtalık tümörü oluşumu üzerindeki etkileri şu anda bilinmemektedir. Önemi bilinmeyen varyantlar kendilerine teşhis konulan kadınlar için ikilemleri temsil ettiği görülmüştür. Çünkü bu varyantlar bilinmeyen bir kanser riski taşımakta olup bu da hastalara ve aile üyelerine risk azaltma ve önleyici ameliyatlarda doğru

bir şekilde danışmanlık yapılamayacağı anlamına geldiğini ortaya koymaktadır.

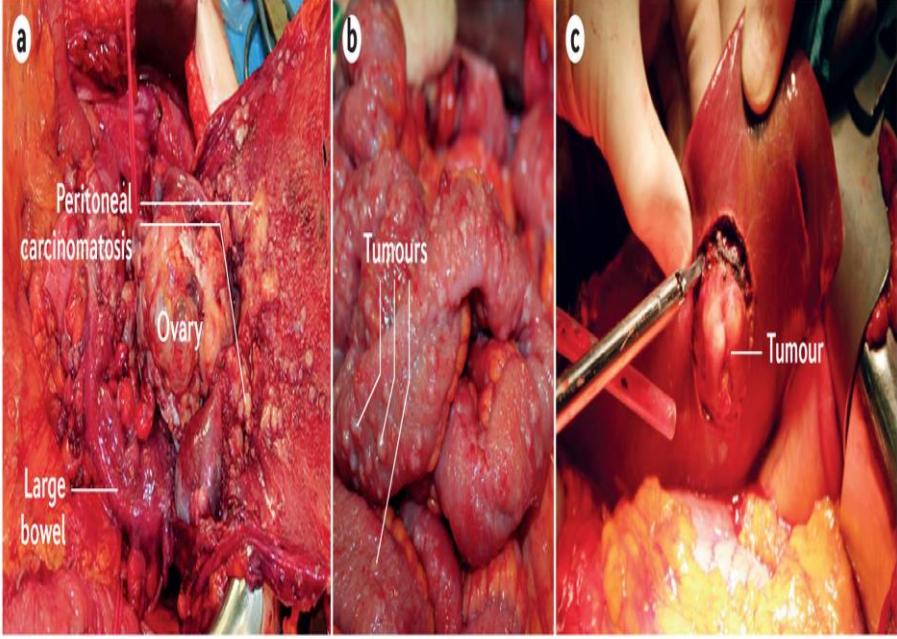
Yönetmek

İlk teşhiste hastalar uygun tıbbi tedaviye erişme ve bakımları hakkında hızlı bir şekilde karmaşık kararlar alma zorluğuyla karşı karşıya kalır. Hekim seçimi sonuçları etkileyebilir. Yumurtalık kanseri tedavisinin birincil amacı kanser kontrolünü en üst düzeye çıkarmak ve hastalık semptomlarını mümkün olduğu kadar uzun süre hafifletmektir. Bir jinekolojik onkolog tarafından gerçekleştirilen cerrahi yumurtalık kanseri olan çoğu hasta için ana tedavi yöntemidir. Ameliyatın kapsamı kanserin evresi ve hasta faktörleri tarafından belirlenmektedir. Örneğin daha ilerlemiş kanseri olan kadınlar iki taraflı ooforektomi geçirebilir, Ancak düşük riskli evre I kanseri olan kadınlar (müsinöz histolojiler gibi) ve doğurganlığı korumak isteyen genç kadınlar yalnızca etkilenen yumurtalık için tek taraflı ooforektomi geçirebilir. Cerrahi sitoredüksiyon sonuçları sıklıkla suboptimal (yani herhangi bir odağın boyutu ≥ 1 cm (R2 rezeksiyonu)), optimal (yani < 1 cm rezidüel kanser (R1 rezeksiyonu)) veya rezidüel makroskopik hastalık kanıtı olmamasıdır (R0 rezeksiyonu). Yeni çalışmalar yalnızca kanserin makroskopik tam rezeksiyonu sağlanmışsa optimal cerrahi sonuçları tanımlar. Ameliyattan sonra makroskopik tam rezeksiyon (R0) yapılan hastalar postoperatif görünür hastalığı kalan hastalara kıyasla genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS) gibi sonuçlarda önemli gelişmelere sahiptir. Örneğin bir çalışmada (GOG 182), optimal sitoredüksiyonlu evre III veya evre IV yumurtalık kanseri olan

hastalarda R1'in prognozu platin bazlı kemoterapiyi takiben kalıntı makroskopik hastalık (R0) kanıtı olmayan hastalardan daha kötüydü. Bununla birlikte optimal sitoredüksiyonu olan hastalar suboptimal sitoredüksiyonu olan hastalardan önemli ölçüde daha iyi medyan PFS'ye ve genel sağkalıma sahiptir.

Yeni teşhis edilen yumurtalık kanseri

Birincil cerrahi yeni teşhis edilmiş yumurtalık kanseri olan kadınlar için birincil tedavi sitoredüksiyondur. Cerrahinin birincil amacı genellikle bağırsak, uterus ve adneksiyal kitlelerin en blok rezeksiyonu ve ayrıca peritonektomi dahil olmak üzere karmaşık cerrahi teknikleri içeren yayılmış karsinomatozisin makroskopik tam rezeksiyonunu sağlamaktır. Bazı durumlarda birincil yumurtalık kanseri yerine birincil gastrointestinal kanser olasılığını dışlamak için kolonoskopi veya üst endoskopi gerekebilir. Yüksek riskli erken evre yumurtalık kanseri olan hastalarda veya evre II ve evre IIIA hastalığı olan hastalarda sistematik pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu da gereklidir. Çünkü düğüm metastazları hastalığın daha yüksek bir evresini daha kötü prognozu ve ihtiyacı gösterir. NACT'a karşı kemoterapi uygulanmadan önce en iyi cerrahi yaklaşımın tanımlanması ve cerrahinin uygunluğunun belirlenmesi çok önemlidir. NACT uygulanacaksa kemoterapi başlatılmadan önce bir yumurtalık tubal veya peritoneal primer kanser ile uyumlu patolojiyi doğrulamak için bir biyopsi gereklidir.



Şekil 10. Yumurtalık kanserinde tümör yükü.

a Bilateral ileri evre yüksek dereceli seröz karsinomlu (HGSC) 63 yaşındaki bir hastada yumurtalık tümörlerinin cerrahi olarak çıkarılması. b | Bilateral HGSC ve bağırsak yüzeylerini tutan peritoneal karsinomatozu olan bir hasta. ç | Karaciğer yüzeyinde bulunan bir serozal tümör implantının cerrahi olarak çıkarılması [6].

Adjuvan kemoterapi.erken evre yumurtalık kanseri olan hastalarda platin bazlı kemoterapi kullanan adjuvan kemoterapi kullanımına ilişkin öneriler kanserin evresine, derecesine ve histolojisine bağlıdır. Evre I kanseri olan birçok hasta ameliyat sonrası kemoterapi ile tedavi edilmez ancak daha yüksek dereceleri (evre II veya üstü) ve spesifik histolojileri (HGSC ve şeffaf hücreli karsinom gibi) olanlar adjuvan

sistemik platin bazlı kemoterapi tedavisi görür. Gerçekten de platin bazlı kemoterapi ajanlarına paklitaksel eklenmesi hastalarda intra peritoneal sisplatin kullanımını da dahil olmak üzere, yeni teşhis edilmiş ileri evre yumurtalık kanseri olan hastalar için birkaç birinci basamak adjuvan sistemik kemoterapi stratejisi genel hayatta kalmada bir iyileşmeye yol açmıştır. Optimal sitoredüksiyonlu kanser ve her 3 haftada bir uygulama yerine yoğun dozlu haftalık paklitaksel tedavisinin dahil edilmesi uygun olacaktır.

Çalışmalar adjuvan kemoterapiyi optimize etmek için platin bazlı kemoterapi ajanları (sisplatin ve karboplatin) taksanlar (paklitaksel ve docetaxel), anti-anjiyojenik ajanlar (bevacizumab, nintedanib, trebananib ve pazopanib) ve diğer kombinasyonları içeren farklı kombinatoryal tedavilerin etkinliğini incelemiştir.

2011 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA), ICON7 ve GOG 218'de PFS'deki iyileşmeye dayalı olarak yeni teşhis edilmiş ileri evre yumurtalık kanseri olan hastalarda karboplatin ve paklitaksel kemoterapisine ve idame tedavisine ek olarak bevacizumab kullanımını onayladı. Yeterince sitoredükte evre IIIC veya evre IV kanseri olan hastaların yer aldığı ICON7 çalışmasının retrospektif bir analizi bir karboplatin ve paklitaksel omurgasına bevacizumabın eklenmesiyle genel bir sağkalım yararı gösterdiğini ortaya koydu. Ancak amaçlanan çalışmada genel sağkalımda herhangi bir iyileşme gözlenmedi. ICON7 veya GOG 218 çalışmalarına girilen hasta popülasyonunu tedavi edin. Avrupa'da bulunmasına rağmen, bevacizumab Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalar için onaylanmamıştır.

NACT.Üç kür boyunca karboplatin ve paklitakselden oluşan NACT'ı toplam altı kür kemoterapi için aralık (yani kemoterapi turları arasında) cerrahi sitoredüksiyon ve ameliyat sonrası ek kemoterapi takip eder. NACT özellikle ilk cerrahi için çok hasta olan veya kanser yükü makroskopik tam rezeksiyona izin vermeyecek kadar fazla olan hastalarda yumurtalık kanseri için ön cerrahi sitoredüksiyona olası bir tedavi alternatifidir. İki çalışma adjuvan kemoterapi ile birinci basamak cerrahi için NACT'a kıyasla karşılaştırılabilir sonuçlar gösterdi ardından cerrahi ve postoperatif kemoterapi daha az morbidite ve mortalite özelliğine sahip olduğunu ortaya koydu. İlk çalışmadan elde edilen veriler NACT'nin ardından aralıklı sitoredüktif cerrahinin kemoterapinin ardından gelen primer sitoredüktif cerrahiden daha aşağı olmadığını ve gruplar arasında PFS (12 ay) veya genel sağkalımda (29-30 ay) anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir. İlerlemiş evre III veya evre IV kanseri olan hastalardaki ikinci çalışma (KORO) birincil sitoredüktif cerrahiye takiben kemoterapiye (karboplatin ve paklitaksel veya tek başına karboplatinden oluşan) veya NACT'a (üç döngü), ardından sitoredüktif cerrahiye ve üç tane daha rasgele atanan hastalardaki ikinci çalışma (KORO) kemoterapi döngüleri (karboplatin ve paklitaksel veya tek başına karboplatin), NACT (24,1 ay) alan grup ile ön cerrahi (22,6 ay) alan grup arasında genel sağkalımda anlamlı olmayan bir fark gösterdi (22,6 ay; risk oranı (HR): 0,87; %95 GA: 0,72–1,05) 146. Ek olarak, PFS her iki grup için de benzerdi: NACT grubunda 12 ay primer cerrahi grubunda 10.7 ay (HR: 0.91; %95 GA: 0.76–1.09). Ancak, ameliyat sonrası ölümlerin sayısı NACT grubunda ön cerrahi grubuna göre daha düşüktü.

Bazı tıp merkezleri tümör rezektabilitesini belirlemek ve NACT için uygun olanlara karşı birinci basamak sitoredüktif cerrahiye uygun hastaları belirlemek için tanısal laparoskopi ile cerrahi algoritmaların kullanımını test etmektedir. Ancak şu anda onaylanmış hiçbir ameliyat öncesi araç oluşturulmamıştır. NACT için en uygun adayların belirlenmesi ve NACT'ın önceden platin direncine neden olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Buna göre NACT'ın ardından cerrahinin ve ön cerrahinin ardından adjuvan kemoterapinin eşdeğerliğine ilişkin genel bir fikir birliği yoktur. Ek olarak bazı gruplar önceden cerrahi sitoredüksiyona karşı yukarıda bahsedilen randomize NACT çalışmalarında kullanılan genel sağkalım ve PFS sonuçlarının diğer çalışmalardan daha düşük olduğunu ileri sürdü ve özellikle CHORUS çalışmasında olmak üzere primer cerrahi kontrol grubunda daha düşük tam rezeksiyon oranları gözlenlemiştir..

NACT'tan sonra idame tedavisi:

İdame tedavisinin amaçları PFS gibi klinik olarak anlamlı bir sağkalım son noktasını uzatmak ve ayrıca hastanın yaşam kalitesini korumaktır. Platin bazlı kemoterapiyi takiben idame tedavisinin kullanımı araştırılmış ve gözden geçirilmiştir. Yumurtalık kanseri olan hastalarda NACT 152'nin tamamlanmasının ardından aylık paklitaksel tedavisi (3 ay veya 12 ay süreyle) değerlendirilmiştir.; 3 aylık tedaviye kıyasla 12 aylık paklitaksel tedavisi ile genel sağkalımda herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Ancak PFS 3 aylık gruplara karşı 12 aylık gruplarda daha uzundu. Bununla birlikte paklitakselin 12 ay boyunca aylık olarak devam etmesiyle yan etki geliştirme riski nedeniyle (örneğin, alopesi ve

periferik nöropati), platin bazlı kemoterapiden sonra idame tedavisi için paklitaksel kullanımı yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Pazopanib'in idame tedavisinde kullanımı da araştırılmıştır bu da PFS'de bir artışa neden olmakta ancak genel sağkalımda bir iyileşme sağlamaz. Pazopanib ayrıca yorgunlu, gastrointestinal toksisiteler (bulantı veya diyare gibi), hipertansiyon ve miyelosupresyon gibi önemli bir toksisite profili ile ilişkilidir. Bevacizumab GOG 218 ve ICON7 sonuçlarına göre taksan ve bevacizumab kemoterapisi ile ilk platini takiben idame tedavisi olarak Avrupa'da onaylanmıştır.

Yaşam kalitesi

Hayatı tehdit eden herhangi bir hastalığın teşhisi tedavinin akut ve uzun vadeli olumsuz etkileriyle birleştiğinde fiziksel, işlevsel, duygusal, cinsel, sosyal ve mesleki iyilik hali dahil olmak üzere yaşam kalitesi alanlarındaki azalmalarla ilişkilendirilebilir. Ayrıca yumurtalık kanserinin ilk teşhisini takip eden birkaç gün ila haftalar gibi kısa bir süre içinde gereken çok sayıda tıbbi karar hastaların hissettiği duygusal stresi artırabilir. Bu konulara verilen yanıtlar değişiklik göstermekte olup örneğin bazı hastalar yumurtalık kanseri teşhisi konulduktan sonra ilişkilere işe ve günlük hayata yönelik tutumlarını yeniden değerlendirebilirler.

Mevcut tedavi ilerlemeleri yumurtalık kanseri olan daha fazla kadına daha uzun yaşama şansı vermesine rağmen yaşam süresinin yanı sıra kalitenin de iyileştirilmesi gerekiyorsa tedavilerle ilişkili olumsuz etkilerin en aza indirilmesi ve iyileştirilmesi çok önemlidir. PFS'deki

veya denemelerdeki genel hayatta kalmadaki gelişmeler klinik bilim adamlarını heyecanlandırabilir. Ancak tedaviye bağlı yan etkiler yaşayan hastalar için daha az değerli olabilmektedir. Bu nedenle birçok faz III çalışması standartlaştırılmış doğrulanmış yaşam kalitesi ölçümlerini (genellikle hasta tarafından bildirilen sonuç (PRO) son noktaları olarak anılır) çalışmalara dahil etmiştir. Klinik deneyler sırasında toplanan zıt olaylarla ilgili verilerin geçerliliği hakkında artan şüpheler olduğu için PRO'lar önemlidir. Yapılan birkaç çalışma hastalık semptomlarının ve tedavinin yan etkilerinin genellikle yeterince tanınmadığını yeterince bildirilmediğini ve sonuç olarak yetersiz tedavi edildiğini göstermiştir. Gerçekten de hastalar zıt etkileri (yorgunluk, mide bulantısı, kusma, kabızlık, saç dökülmesi, iştah kaybı ve ağrı gibi) advers olaylar için ortak terminoloji kriterleri derecelendirmesi veya değerlendiricileri kullanan klinisyenler ve hemşirelerden daha erken daha sık ve daha şiddetli olarak bildirirler. Yumurtalık kanserli kadınların karşılaştığı yaşam kalitesi sorunlarının miktarının belirlenmesi faz III çalışmaların temel bileşenleri olması gereken iyi yapılandırılmış güvenilir PRO ölçümlerini gerektirir. Hem FDA hem de EMA üçüncü bir tarafın müdahalesi olmaksızın hastalar tarafından bildirilen sonuçlar olarak tanımlanan ve uygun psikometrik metodoloji kullanılarak oluşturulmuş sağlık teknolojisi değerlendirmelerini yürütmek için kabul edilmektedir. Kilit konulardan biri, PRO önlemlerinin önceden ve deneme geliştirme sırasında hastaların üretimlerine dahil edilmesiyle tanımlanması gerekmektedir. Yumurtalık kanseri için kullanılan PRO ölçümleri jenerik, tümöre spesifik, tedaviye spesifik veya semptomlara spesifik ölçümleri içerir.

Ayrıca yüz yüze görüşme programları yaşam kalitesi anketlerini memnuniyet ölçeklerini ve hasta tercihi yaklaşımlarını içerir . Örneğin bir PRO, GY004 denemesinde kullanıldığı gibi enerji eksikliği, ağrı, rahatsızlık, cinsel işlev bozukluğu, hasta hissetme, uykusuzluk, terleme, bağırsak kontrolü ve kabızlık gibi çeşitli semptomların şiddetiyle ilgili bir dizi soru içerebilir. Tedavinin yan etkileri ve duygusal sıkıntı gibi sorunların gidişatına ve ciddiyetine ilişkin bir veri tabanı derlemek terapilerin yararlarının ve zararlarının daha iyi değerlendirilmesine izin vermek ve aynı zamanda Olumsuz etkileri azaltmak için tedaviler için yeni araştırmalar yapılabilir. Klinik araştırmaların geleneksel son noktalarının (PFS ve genel sağkalım gibi) yaşam süresinin yanı sıra kaliteyi de iyileştirmek için PRO'larla entegre edilmesi gerekir.

Gelişmekte olan terapiler

Yumurtalık kanseri için gelecek vaat eden tedavilere baktığımızda PARP inhibitörlerini ve antikor-ilaç konjugatlarını içermektedir. Başlangıçta PARP inhibitörleri tekrarlayan yumurtalık kanserinde %30'a varan tek ajan yanıt oranları göstermiştir. Yumurtalık kanserinde tek ajan aktivitesine sahip olan diğer PARP inhibitörleri (niraparib, rucaparib ve veliparib gibi) örneğin platine duyarlı tekrarlayan yumurtalık kanseri olan hastalarda tedaviye yanıtın ardından idame tedavisi olarak kullanımla ilgili platin bazlı kemoterapi faz III çalışmaların içerisinde yer almaktadır. Rucaparib yakın zamanda FDA tarafından ARIEL2 çalışmasının 199 sonuçlarına göre atılım statüsü aldı (ilacın geliştirilmesini ve gözden geçirilmesini hızlandırmak için) . Veliparib, idame tedavisi olarak test edilmesine ek olarak bir faz III

çalışmasında yeni teşhis edilmiş ilerlemiş yumurtalık kanseri için karboplatin ve paklitaksel ile NACT amentaryumuna eklenmiştir.

Tek ajanlı biyolojik tedavilerin etkinliğinin terapötik bir platoya ulaştığı kabul edildiğinde umut verici bir yaklaşım göstermekte olup biyolojik ajan kombinasyonlarının (anti-anjiyojenikler, PARP inhibitörleri ve immünoterapi ajanları) geliştirilmesine katkı sağlamasıyla olmuştur [30]. Böyle bir strateji çoklu kanseri teşvik eden yolları veya mekanizmaları hedef alabilir ve genomik karmaşıklığı nedeniyle özellikle HGSC'de etkili olabilir. ARID1A ve PIK3CA'daki mutasyonlar gibi homolog rekombinasyondaki eksiklikleri barındırabilen berrak hücreli karsinom gibi diğer histolojik alt tipler ayrıca klinik olarak yanıt verebilir. Ayrıca, biyolojik kombinasyonlar tedaviye bağlı toksisiteleri potansiyel olarak azaltabilecek örtüşmeyen yan etkilere sahip ajanları içermeye avantajına sahiptir. PARP inhibitörlerinin PI3K yolağına karşı hedefe yönelik tedavilerle birleştirilmesi hastadan türetilen ksenograft modellerinden elde edilen prelinik kanıtlara dayalı olarak araştırılmaktadır. PARP inhibitörlerinin ve örneğin sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörlerinin immünoterapi ajanlarının ve ısı şok proteini 90 (HSP90) inhibitörlerinin kombinasyonları da değerlendirilmektedir. PARP inhibitörlerini kemoterapi ile birleştirmenin her iki terapiyle ilişkili örtüşen miyelosupresyon nedeniyle halihazırda zor olduğu kanıtlanmıştır.

Tekrarlayan yumurtalık kanserinin tedavisi için immünoterapi stratejilerinin incelenmesi devam etmektedir. Tekrarlayan hastalıkta test edilen birkaç immün kontrol noktası inhibitörü vardır. Şu anda yeni

teşhis edilmiş veya tekrarlayan yumurtalık kanserinin tedavisi için immünoterapilerin kullanımına yönelik optimal stratejiler hakkında pek çok soru bulunmaktadır. Ancak birkaç çalışma bu konu üzerinde planlanması yapılmış halen devam etmektedir. Kemoterapi ve immünoterapi veya iki immünoterapi ajanının kombinasyonları araştırılmaktadır. Örneğin nivolumab ve ipilimumab (melanomda etkinlik göstermiştir) tek başına nivolumab ile karşılaştırıldığında araştırılmaktadır ve sonuçları beklenmektedir. Biyobelirteçlerin kullanımı yoluyla optimal immünoterapinin seçimini tümör mikroçevresinin kanser büyümesi üzerindeki etkisini ve en iyi ve en etkili terapötik ajanları ve kombinasyonları belirlemeyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Antikor ilaç konjugatları tek ajan aktivitesi göstermiştir. Bir antikor-ilaç konjugatı olan IMGN853 folat reseptörü- α 'yı hedefler ve mikrotübülleri hedef alan ve mikrotübül dinamik kararsızlığını baskılayarak hücre döngüsü durmasını ve hücre ölümünü indükleyen oldukça güçlü bir maytansinoid ile bağlantılıdır [97]. IMGN853 platin dirençli tekrarlayan yumurtalık kanseri olan hastalarda etkileyici tek ajan aktivitesi göstermiştir.

Yumurtalık kanserinin terapötik yönetimi için bir başka strateji ise mutasyona uğramış TP 53'ü gen terapisi ve MDM2'nin (küçük moleküller yoluyla p53 seviyelerini düzenleyen ligaz) inhibisyonu kullanarak değiştirmektir. Bununla birlikte adenoviral vektörlerin kullanıldığı TP53 gen terapisi kısmen kullanılan yaklaşımlarla ilgili toksisite nedeniyle sınırlı bir başarı ile karşılanmıştır. Mutant TP53

taşıyan tümörleri hedef alan diğer yeni ortaya çıkan tedaviler mutant p53'te 'vahşi tip benzeri' bir konformasyonel değişikliğe neden olduğu düşünülen ve şu anda klinik deneylerde olan COTI-2'yi içermektedir [98] .

Tümör histolojisinin önemi

Yumurtalık kanserinin çeşitli histolojik ve moleküler olarak farklı alt tiplerden oluştuğunun daha iyi anlaşılmasıyla birlikte HGSC'nin tedavisi için PARP inhibitörleri ve LGSC'nin tedavisi için MEK inhibitörleri gibi belirli terapötik sınıflarının histolojiye özgü etki mekanizmaları bulunmaktadır. MEK inhibitörü selumetinib'in LGSC'deki aktivitesi gösterilmiş olup tekrarlayan LGSC'nin tedavisi için MEK inhibitörlerinin kullanımını kemoterapi ile karşılaştıran klinik araştırmalar devam etmektedir. Ayrıca doktorun kemoterapi ajanı seçimiyle (MILO çalışması) karşılaştırılan binimetinib'in (ayrıca MEK162 olarak da bilinir) bir faz III çalışması da dahildir. LGSC'nin yönetimi için MEK inhibisyonunu değerlendiren başka bir çalışmaya baktığımızda rekürren veya ilerleyici LGSC 215 hastalarında trametinib'i (GSK 1120212 olarak da bilinir) araştırmaktadır.

Yumurtalık kanserinde yeni tedavilerin geliştirilmesindeki zorluklardan biri FDA ve EMA'nın onay mekanizmalarıdır. Genel hayatta kalmada bir iyileşmenin gösterilmesi yasal onay için bir gerekliliktir. Ancak yumurtalık kanserinde gösterilmesi zor olduğu görülmektedir. Bunun açıklamaları tam olarak anlaşılmamış olup muhtemelen aktif ajanın genel sağkalım üzerindeki etkisini seyrelttiği

görülmektedir. Ancak PFS üzerinde olmayan aktif çalışma ajanlarının hastalık progresyonundan sonra kullanımını içerir [99]. Bunların yanı sıra klinik araştırma uygunluğu için histolojik alt tiplerin alt sınıflandırmasının olmaması bevacizumab gibi bazı terapötik ajanların etkililiğini azaltmış olabilir ve ayrıca bu tedaviyi alacak hastaları seçmek için şu anda hiçbir biyobelirteç mevcut değildir. Birkaç grup ilacın onaylanması için bir neden olarak tedavinin faydasını gösteren PRO önlemleriyle birlikte PFS'de önemli bir iyileşme elde edilmesini istemekle birlikte bevacizumab ve olaparib'in onaylanması, PFS, yaşam kalitesi, yanıt süresi veya yanıt oranındaki iyileşmeye bağlı olduğu görülmektedir. Ancak PRO'lara dayalı onaylar çok nadirdir [100]. Sonraki tedaviler (yani, ikinci PFS) arasındaki zaman çerçevesi veya parasentez veya torasentez prosedürleri arasındaki süre de hastanın belirli bir tedaviden faydalanmasının önemli ölçümleri olabilir. PRO'lar herhangi bir faz III çalışmasının hayati bir bileşeni olmakla birlikte özellikle de yumurtalık kanseri tedavisi için potansiyel yasal onay için ajanları test edenler olarak tanımlanabilir. Ayrıca tedavileri açıklamışken kansere neden olan bazı kimyasalardan bahsetmek gerekirse; insanların bir çok çevresel faktörler nedeniyle kadmiyuma maruz kalması vücuttaki bir çok organı olumsuz derecede etkilediği bilinmekte olup özellikle uterus,rahim kanserlerinin karşımıza çıkmasına sebep olduğu bilinmektedir [101]. Böylece bazı tedavi yöntemleriyle desteklenerek kanseri ortadan kaldırmak mümkün olacaktır özellikle erken teşhis ve fitoterapi gibi güncel bir yöntemle olabileceği öne sürülmektedir [102, 103, 104]. Gebeliğin en riskli rahatsızlığı olan şiddetli preeklampsi genellikle gebeliğin yaşamı tehdit

eden bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Kronik hipertansiyon artan vasküler direnç ve kan damarlarının mekanik özelliklerinde değişiklikler ile karakterize edildiğini söyleyebiliriz [105]. Gebelikte preeklemsiden bahsetmişken apoptotik bir olguya değinecek olursak; Hafif beyin hasarının neden olduğu kalvarial defektlerin inflamatuvar sitokinler tarafından indüklenerek kan beyin bariyerini etkileyerek glial fibriler dejenerasyonu kesintiye uğratarak apoptotik değişiklikleri teşvik ettiği düşünülmektedir [106]. Başka doku hasarına değindiğimizde özellikle akut omurilik yaralanması sonucu ortaya çıkan nörolojik hasar ikincil yaralanmadan sonra gelişen nekroz ve daha sonra gelişen birincil mekanik yaralanma ve apoptoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir [107]. Ayrıca iskemi reperfüzyon aşamasında oksidatif strese etki ederek lipid peroksidasyonunu azaltabileceği ve hücre sinyalleşmesinde indüklenen enflamasyonu etkileyerek dejeneratif hücre apoptoz gelişimini durdurabileceği düşünülmektedir. Losartan uygulamasının overde folikül hücrelerinin gelişimine ve over rezervinin korunmasına katkı sağlayabileceği tahmin edilmektedir [108].

Böylece uterus kanserlerindedeki apoptotik bir hücre kaybı söz konusu olup programsız bir şekilde hücre ölümüne sebep olduğu bilinmektedir. Yenidoğan sıçan yavrularında gebelik sırasında tedavi edilen deltamethrin toksisitesinin folik asitin kemik ve kemik İliği gelişimine etkisinin yanında uterus ve over kanseri üzerinede olumlu yönde etkisinin olduğu yapılan çalışmalar göstermiştir [109]. Nebivololün tibial kemik defekti ve greft üzerindeki olumlu etkilerinin olmasının

yanı sıra uterus ve kanserlerde önemli bir etkisinin olduğu bilinmektedir [110]. Ayrıca melatoninin antioksidan etkisi bulunmakta olup özellikle sinir yaralanmalarında skar oluşumunu azalttığı ayrıca hasarlı bölgede fibroblast proliferasyonunu baskılayarak onarım sürecinde rol aldığı bildirilmiştir olup kanser hattında da önemli bir yerini olup olmadığı araştırması önerilebilir [111, 112].

KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., *Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008*. Int J Cancer, 2013. **132**(5): p. 1133-45.
2. Oswald, A.J. and C. Gourley, *Low-grade epithelial ovarian cancer: a number of distinct clinical entities?* Curr Opin Oncol, 2015. **27**(5): p. 412-9.
3. Mangili, G., et al., *Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience*. Gynecol Oncol, 2012. **126**(3): p. 403-7.
4. Callegaro-Filho, D., et al., *Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 cases*. Gynecol Oncol, 2016. **140**(1): p. 53-7.
5. Witkowski, L., et al., *The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type*. Gynecol Oncol, 2016. **141**(3): p. 454-460.
6. Matulonis, U.A., et al., *Ovarian cancer*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16061.
7. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(1): p. 7-34.
8. Koshiyama, M., N. Matsumura, and I. Konishi, *Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 934261.

9. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded*. Am J Pathol, 2016. **186**(4): p. 733-47.
10. Labidi-Galy, S.I., et al., *High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube*. Nat Commun, 2017. **8**(1): p. 1093.
11. Hunter, S.M., et al., *Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes*. Oncotarget, 2015. **6**(35): p. 37663-77.
12. McConechy, M.K., et al., *Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles*. Mod Pathol, 2014. **27**(1): p. 128-34.
13. Pectasides, D., et al., *Advanced stage clear-cell epithelial ovarian cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience*. Gynecol Oncol, 2006. **102**(2): p. 285-91.
14. Monk, B.J., L.E. Minion, and R.L. Coleman, *Anti-angiogenic agents in ovarian cancer: past, present, and future*. Ann Oncol, 2016. **27 Suppl 1**(Suppl 1): p. i33-i39.
15. Zehir, A., et al., *Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients*. Nat Med, 2017. **23**(6): p. 703-713.
16. Maru, Y. and Y. Hippo, *Current Status of Patient-Derived Ovarian Cancer Models*. Cells, 2019. **8**(5).
17. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 161-9.

18. Pentheroudakis, G. and N. Pavlidis, *Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review*. Crit Rev Oncol Hematol, 2010. **75**(1): p. 27-42.
19. Menon, U., et al., *Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*. J Clin Oncol, 2015. **33**(18): p. 2062-71.
20. Jacobs, I.J., et al., *Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial*. Lancet, 2016. **387**(10022): p. 945-956.
21. McGuire, W.P., et al., *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. N Engl J Med, 1996. **334**(1): p. 1-6.
22. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
23. Yang, H.P., et al., *Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States*. J Clin Oncol, 2013. **31**(17): p. 2146-51.
24. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.

25. Zhang, S., et al., *Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(2): p. 353-7.
26. Castilla, L.H., et al., *Mutations in the BRCA1 gene in families with early-onset breast and ovarian cancer*. Nat Genet, 1994. **8**(4): p. 387-91.
27. Bolton, K.L., et al., *Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer*. Jama, 2012. **307**(4): p. 382-90.
28. Crispens, M.A., *Endometrial and ovarian cancer in lynch syndrome*. Clin Colon Rectal Surg, 2012. **25**(2): p. 97-102.
29. Ketabi, Z., et al., *Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors*. Gynecol Oncol, 2011. **121**(3): p. 462-5.
30. Glickman, M.S. and C.L. Sawyers, *Converting cancer therapies into cures: lessons from infectious diseases*. Cell, 2012. **148**(6): p. 1089-98.
31. Bassuk, S.S. and J.E. Manson, *Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes*. Ann Epidemiol, 2015. **25**(3): p. 193-200.
32. Havrilesky, L.J., et al., *Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(1): p. 139-147.

33. Wentzensen, N., et al., *Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium*. J Clin Oncol, 2016. **34**(24): p. 2888-98.
34. Havrilesky, L.J., et al., *Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2013(212): p. 1-514.
35. Hildebrand, J.S., et al., *Postmenopausal hormone use and incident ovarian cancer: Associations differ by regimen*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2928-35.
36. Beral, V., et al., *Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies*. Lancet, 2015. **385**(9980): p. 1835-42.
37. Eeles, R.A., et al., *Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(35): p. 4138-44.
38. Domchek, S.M., et al., *Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality*. Jama, 2010. **304**(9): p. 967-75.
39. Kotsopoulos, J., et al., *Ovarian cancer risk factors by tumor dominance, a surrogate for cell of origin*. Int J Cancer, 2013. **133**(3): p. 730-9.
40. Olsen, C.M., et al., *Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium*. Endocr Relat Cancer, 2013. **20**(2): p. 251-62.

41. Nagle, C.M., et al., *Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium*. Br J Cancer, 2015. **113**(5): p. 817-26.
42. Cannioto, R.A. and K.B. Moysich, *Epithelial ovarian cancer and recreational physical activity: A review of the epidemiological literature and implications for exercise prescription*. Gynecol Oncol, 2015. **137**(3): p. 559-73.
43. Merritt, M.A., et al., *Dairy food and nutrient intake in different life periods in relation to risk of ovarian cancer*. Cancer Causes Control, 2014. **25**(7): p. 795-808.
44. Koushik, A., et al., *Intake of vitamins A, C, and E and folate and the risk of ovarian cancer in a pooled analysis of 10 cohort studies*. Cancer Causes Control, 2015. **26**(9): p. 1315-27.
45. Cassidy, A., et al., *Intake of dietary flavonoids and risk of epithelial ovarian cancer*. Am J Clin Nutr, 2014. **100**(5): p. 1344-51.
46. Terry, K.L., et al., *Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859 controls*. Cancer Prev Res (Phila), 2013. **6**(8): p. 811-21.
47. Trabert, B., et al., *Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium*. J Natl Cancer Inst, 2014. **106**(2): p. djt431.

48. Ahmed, A.A., et al., *Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary*. J Pathol, 2010. **221**(1): p. 49-56.
49. *Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma*. Nature, 2011. **474**(7353): p. 609-15.
50. Baratta, M.G., et al., *An in-tumor genetic screen reveals that the BET bromodomain protein, BRD4, is a potential therapeutic target in ovarian carcinoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(1): p. 232-7.
51. Yang, D., et al., *Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer*. Cancer Cell, 2013. **23**(2): p. 186-99.
52. Etemadmoghadam, D., et al., *Integrated genome-wide DNA copy number and expression analysis identifies distinct mechanisms of primary chemoresistance in ovarian carcinomas*. Clin Cancer Res, 2009. **15**(4): p. 1417-27.
53. Tone, A.A., et al., *Intratumoral heterogeneity in a minority of ovarian low-grade serous carcinomas*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 982.
54. Brown, J. and M. Frumovitz, *Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management*. Curr Oncol Rep, 2014. **16**(6): p. 389.
55. Ryland, G.L., et al., *Mutational landscape of mucinous ovarian carcinoma and its neoplastic precursors*. Genome Med, 2015. **7**(1): p. 87.

56. Powell, C.B., et al., *Long term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy*. *Gynecol Oncol*, 2013. **129**(2): p. 364-71.
57. Zhang, L., et al., *Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(3): p. 203-13.
58. Yang, X., et al., *New ways to successfully target tumor vasculature in ovarian cancer*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015. **27**(1): p. 58-65.
59. Bottsford-Miller, J.N., R.L. Coleman, and A.K. Sood, *Resistance and escape from antiangiogenesis therapy: clinical implications and future strategies*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(32): p. 4026-34.
60. Sakai, W., et al., *Secondary mutations as a mechanism of cisplatin resistance in BRCA2-mutated cancers*. *Nature*, 2008. **451**(7182): p. 1116-20.
61. Goff, B.A., et al., *Ovarian carcinoma diagnosis*. *Cancer*, 2000. **89**(10): p. 2068-75.
62. Sokalska, A., et al., *Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **34**(4): p. 462-70.
63. Piver, M.S., et al., *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(9): p. 2751-5.*
64. Struewing, J., et al., *Effectiveness of prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. Am J Hum Genet, 1994. 55: p. A384.*
65. Narod, S.A., et al., *An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast-ovarian cancer families. Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet, 1995. 56(1): p. 254-64.*
66. Fiorica, J.V. and W.S. Roberts, *Screening for Ovarian Cancer. Cancer Control, 1996. 3(2): p. 120-129.*
67. Macfarlane, C., M.C. Sturgis, and F.S. Fetterman, *Results of an experiment in the control of cancer of the female pelvic organs and report of fifteen-year research. Am J Obstet Gynecol, 1955. 69(2): p. 294-8.*
68. Squatrito, R. and R. Buller, *Use of serum CA-125 for monitoring and prognosticating outcome in patients with epithelial ovarian cancer. The Female Patient, 1994. 19: p. 14.*
69. Zurawski, V.R., Jr., et al., *Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. Gynecol Oncol, 1990. 36(3): p. 299-305.*
70. DePriest, P.D., et al., *Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. Gynecol Oncol, 1993. 51(2): p. 205-9.*

71. Caruso, A., et al., *Transvaginal color Doppler ultrasonography in the presurgical characterization of adnexal masses*. Gynecol Oncol, 1996. **63**(2): p. 184-91.
72. Karlan, B.Y. and L.D. Platt, *The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer*. Gynecol Oncol, 1994. **55**(3 Pt 2): p. S28-33.
73. Kramer, B.S., et al., *A National Cancer Institute sponsored screening trial for prostatic, lung, colorectal, and ovarian cancers*. Cancer, 1993. **71**(2 Suppl): p. 589-93.
74. Menko, F.H., et al., *Genetic counseling in hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. Oncology (Williston Park), 1996. **10**(1): p. 71-6; discussion 81-2.
75. Partridge, E.E. and M.N. Barnes, *Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment*. CA Cancer J Clin, 1999. **49**(5): p. 297-320.
76. Hornsby, P.J., *Senescence as an anticancer mechanism*. J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1852-7.
77. Hayflick, L. and P.S. Moorhead, *The serial cultivation of human diploid cell strains*. Exp Cell Res, 1961. **25**: p. 585-621.
78. MULLER, H.J., *The remaking of chromosomes*. Collecting net, 1938. **13**: p. 181-198.
79. Hayflick, L., *Mortality and immortality at the cellular level. A review*. Biochemistry (Mosc), 1997. **62**(11): p. 1180-90.
80. Surova, O. and B. Zhivotovsky, *Various modes of cell death induced by DNA damage*. Oncogene, 2013. **32**(33): p. 3789-97.

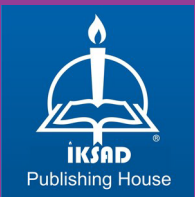
81. Wang, Z., H. Liu, and C. Xu, *Cellular Senescence in the Treatment of Ovarian Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2018. **28**(5): p. 895-902.
82. Dimri, G.P., et al., *A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(20): p. 9363-7.
83. Childs, B.G., et al., *Senescence and apoptosis: dueling or complementary cell fates?* EMBO Rep, 2014. **15**(11): p. 1139-53.
84. Muñoz-Espín, D., et al., *Programmed cell senescence during mammalian embryonic development*. Cell, 2013. **155**(5): p. 1104-18.
85. Blagosklonny, M.V., *Cell cycle arrest is not senescence*. Aging (Albany NY), 2011. **3**(2): p. 94-101.
86. Schmitt, C.A., et al., *A senescence program controlled by p53 and p16INK4a contributes to the outcome of cancer therapy*. Cell, 2002. **109**(3): p. 335-46.
87. Yahara, K., et al., *Epithelial ovarian cancer: definitive radiotherapy for limited recurrence after complete remission had been achieved with aggressive front-line therapy*. J Radiat Res, 2013. **54**(2): p. 322-9.
88. Wei, P., et al., *Clinical observational study of conformal radiotherapy combined with topotecan chemotherapy in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer*. Genet Mol Res, 2015. **14**(2): p. 3833-42.

89. Albuquerque, K., et al., *Long-term Benefit of Tumor Volume-Directed Involved Field Radiation Therapy in the Management of Recurrent Ovarian Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2016. **26**(4): p. 655-60.
90. Hoskins, P.J., et al., *Low-stage ovarian clear cell carcinoma: population-based outcomes in British Columbia, Canada, with evidence for a survival benefit as a result of irradiation*. J Clin Oncol, 2012. **30**(14): p. 1656-62.
91. Bitler, B.G., et al., *Wnt5a suppresses epithelial ovarian cancer by promoting cellular senescence*. Cancer Res, 2011. **71**(19): p. 6184-94.
92. Pan, W.W., et al., *DAXX silencing suppresses mouse ovarian surface epithelial cell growth by inducing senescence and DNA damage*. Gene, 2013. **526**(2): p. 287-94.
93. Aird, K.M., et al., *Identification of ribonucleotide reductase M2 as a potential target for pro-senescence therapy in epithelial ovarian cancer*. Cell Cycle, 2014. **13**(2): p. 199-207.
94. Özeş, A.R., et al., *NF- κ B-HOTAIR axis links DNA damage response, chemoresistance and cellular senescence in ovarian cancer*. Oncogene, 2016. **35**(41): p. 5350-5361.
95. Sun, Y., et al., *Interfering EZH2 Expression Reverses the Cisplatin Resistance in Human Ovarian Cancer by Inhibiting Autophagy*. Cancer Biother Radiopharm, 2016. **31**(7): p. 246-52.
96. Weiner-Gorzal, K., et al., *Overexpression of the microRNA miR-433 promotes resistance to paclitaxel through the*

- induction of cellular senescence in ovarian cancer cells*. Cancer Med, 2015. **4**(5): p. 745-58.
97. Moore, K.N., et al., *Preliminary single agent activity of IMGN853, a folate receptor alpha (FRa)-targeting antibody-drug conjugate (ADC), in platinum-resistant epithelial ovarian cancer (EOC) patients (pts): Phase I trial*. 2015, American Society of Clinical Oncology.
98. Liu, Y., et al., *TP53 loss creates therapeutic vulnerability in colorectal cancer*. Nature, 2015. **520**(7549): p. 697-701.
99. Matulonis, U.A., et al., *Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials*. Cancer, 2015. **121**(11): p. 1737-46.
100. Gnanasakthy, A., et al., *Patient-Reported Outcomes Labeling for Products Approved by the Office of Hematology and Oncology Products of the US Food and Drug Administration (2010-2014)*. J Clin Oncol, 2016. **34**(16): p. 1928-34.
101. Deveci, S., et al., *Histopathological changes in incisive teeth of the newborn pups of cadmium-applied female rats during pregnancy*. Int. j. morphol, 2010. **28**(4): p. 1131-1134.
102. Sönmez, P.K., et al., *Antiproliferative and Apoptotic Effects of the Medicinal Plants on Breast Cancer Cell Lines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings, 2017. **1**(10): p. 1021.

103. Şen, B., et al., The Effect of Herbal Medicine on Neuroblastoma Cell Line in Culture. Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings, 2017. 1(10): p. 1012.
104. Toros, P., et al., The Effect of Herbal Medicine on Colon Cancer Cells in Culture. Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings, 2017. 1(10): p. 1033.
105. Toros, P., et al., The Effect of Herbal Medicine on Prostate Cancer Cells in Culture. Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings, 2017. 1(10): p. 1034.
106. Ekinçi, A., et al., Expression of endothelin-1 and Ki-67 in normotensive and severe preeclamptic placentas. International Journal of Morphology, 2018. 36(1): p. 109-112.
107. Tas, M., et al., Investigation of various events occurring in the brain tissue after calvarial defects in rats. Int J Morphol, 2016. 34(1): p. 29-33.
108. Ekinçi, A., et al., Neuroprotective effects of ganoderma lucidum on spinal cord injury. International Journal of Morphology, 2018. 36(1): p. 175-179.
109. Ermis, I.S., Losartan Protects Ovarian Tissue Against Ischemia-Reperfusion.
110. Ozgokce, C., et al., The Effect of Folic Acid on Bone and Bone Marrow Development of Deltamethrin Toxicity Treated During Pregnancy in Newborn Pup Rats. Fresenius Environmental Bulletin, 2022. 31(8): p. 7604-7614.

111. Ermis, I.S. and E. Deveci, Effect of graft application and nebivolol treatment on tibial bone defect in rats. 2021.
112. Yükselmis, Ö. and I.S. Ermis, Effect of Melatonin on Peripheral Nerve Damage Resulting from Tibial Defect in Rats. International Journal of Morphology, 2022. 40(4).



ISBN: 978-625-6404-37-3