

Over Kanserinde Kemoprevensiyon

CHEMOPREVENTION IN OVARIAN CANCER

Sinan ÖZALP*, Hüseyin Mete TANIR**, Ömer Tarık YALÇIN***

* Prof.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekolojik Onkoloji BD,

** Yrd.Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Doç.Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ESKİŞEHİR

Özet

Kemoprevensiyonun etkinliği, karsinogenezin erken dönemine etki göstererek normal hücre fonksiyonunu korumaktır. Over kanserinin önlenmesinde, özellikle de aile öyküsü veya gen mutasyonu olanlarda, kemopreventif yaklaşım önem kazanmaktadır. Yapılan epidemiolojik çalışmalarda, ovülatuar siklus sayısı az olan kadınlarda over kanser riskinin azaldığı belirtilmektedir. Oral kontraseptiflerin over kanserinden koruyucu etkileri bulunmaktadır. Hayvan ve insan çalışmalarında, gerek non steroidal antiinflamatuar ilaçlar, gerekse, A vitamini türevi olan fenretinide'in over kanseri riskini azalttığı belirtilmektedir. Bu derlemede over kanseri kemoprevensiyonu ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemoprevensiyon, Ovarian kanseri, Oral kontraseptifler, Anti inflammatuar ilaçlar, Fenretinide

T Klin Jinekol Obst 2004, 14:64-69

Summary

The efficacy of chemoprevention is to preserve normal cell function while interfering early stages of carcinogenesis. In regard to ovarian cancer prevention, chemopreventive efforts have gained importance especially among high-risk individuals based on family history or genetic mutations. Epidemiologic studies have suggested that ovarian cancer risk is decreased in women with fewer ovulatory cycles. Oral contraceptives have a protective role against ovarian cancer. Both non-steroidal anti-inflammatory agents and a vit A derivative, fenretinide, have also been proven to reduce ovarian cancer risk in animal and human studies. In vitro studies have also pointed out that, in ovarian cancer cell lines, fenretinide, a retinamide derivative of vit A can exert the antitumoral effect. Through this brief review, data concerning the ovarian cancer chemoprevention were summarised.

Key Words: Chemoprevention, Ovarian cancer, Oral contraceptives, Antiinflammatory drugs, Fenretinide

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:64-69

Kanser gelişimi, çok basamaklı bir gelişim süreci olup, başlangıç (initiation, mutation), büyüme (proliferation) ve genişleme (clonal expansion) ve ilerleme (progression) dönemlerini içermektedir (1). Over kanserine bağlı ölümleri önlemek için uygulanan tarama ve tedavi çalışmaları daha çok kanser oluşumun belli bir döneminden sonraki yaklaşımları içermektedir. Amaç, karsinogenezin erken safhalarından itibaren olayı durdurmaaktır.

Over kanseri jinekolojik kanserler içinde en öldürücü olan kanserdir. Modern cerrahi yöntemler ve sitotoksik kemoterapinin tedaviye girmesi ile, hastaların %70'inde tam klinik yanıt alınabilmesine rağmen hastalık yüksek nüks oranları ile seyretmektedir (2,3). Nüks olgularda,

adjuvan tedavilerin başarı şansı da düşük olmaktadır. Doppler ultrasonografi ve serum Ca-125 ölçümleri, over kanseri taramasında halen araştırma düzeyinde olan yöntemlerdir. Bu nedenle, günümüzde, over kanseri taramasında rutine giren bir yöntem yoktur (4).

Araştırmacılar, over kanseri olgularında, hastaliksız yaşam süresini uzatma tedavileri konusunda çalışırken, aynı zamanda, kanserin önlenmesi konusunda da çalışmalar yapmaktadır. Kanser ilaç kullanma yolu ile önlenmesindeki amaç, bu kimyasal maddelerin karsinogenezi baskılamasıdır. Moleküler seviyede yeni gelişmelerin olması ve over kanseri için risk taşıyan olgularda, normal görünen overde olan bir takım morfolojik değişik-

lerin saptanması, bu olgularda, erken dönemde, profilaktik ilaç kullanım çalışmalarını beraberinde getirmiştir. Amaç, aile öyküsü olan ve over kanseri için yüksek risk faktörlerine sahip olgularda, ilaç kullanımı ile, bu değişikliklerin önlenmesidir. Bu ilaçlar, oral kontraseptifler, antiinflamatuvar ilaçlar, retinoidler olarak sayılabilir (5).

Kemopreventif yaklaşımlar, tanım itibari ile : i) sağlıklı kişilerde tümör oluşumunun önlenmesi : (**primer kemoprevensiyon**) ; ii) tümör saptanan olgularda kanser yayılımının önlenmesi (*sekonder kemoprevensiyon*) veya, iii) tedavi ile remisyonda olan kanserin tekrar önlenmesi (*tersiyer kemoprevensiyon*) olarak gruplandırılabilir (6). Özellikle meme kanseri üzerine tamoksifen ile yapılan çalışmalarda, bu üç amaç doğrultusunda başarılı sonuçlar alınmıştır (7-9)

Yazının bundan sonraki bölümlerinde, değişik ilaçların, değişik mekanizmalar ile, faz II ve faz III çalışmalarındaki kullanımı ve sonuçları hakkında bilgi verilecektir.

A. Over Kanseri Kemoprevensiyonu ve Oral Kontraseptifler (OK)

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, multiparite, gebelik over kanser riskini azaltan faktörler olarak bilinmektedir (10). Ovülatuar siklus sayısı azaldıkça, kanser riski azalmaktadır. Ovülasyon sayısı arttıkça, ovüle olan bölgedeki over germinal epitelyal hasar ve bu hasarın tamiri sırasında ortaya çıkan atipik değişiklikler sonucu over kanserinin geliştiği öne sürülmektedir. Over epitelinin proliferasyonu sonucunda, hücre DNA'sında metilasyon-deaminasyon sırasında

hasar oluşmakta ve p53 geni gibi tümör supresör gen mutasyonları olmaktadır. Sürekli ovülasyon ve tamir, p53 gen mutasyonunu artırmaktadır (5). Azalan ovülasyon sayısı, bu tamir sırasında olan hücre genetik materyaline olan hasarı da önleyecektir. Üç yılın üstünde OK kullanılması ile, kullanmayanlara göre, over kanser riskinin %50 civarında azaldığı belirtilmektedir (11). Bu azalmanın ilacın kesilmesinden sonraki dönemde de (15 sene) devam ettiği bildirilmektedir (12-15). Oral kontraseptiflerin, over kanserini önlediğini gösteren gözlemsel çalışmalardan bazıları Tablo 1'de gösterilmiştir (12-20).

Oral kontraseptiflerin içindeki progesterinlerin, karsinogenez döngüsündeki rolü araştırılmıştır. Rodriguez ve ark. (21), levonorgestrel'in 130 ovülatuar makak maymun over epiteli üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, 35 aylık kullanım sonucunda, over epitelinde apoptotik cisimlerin arttığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle, OK içindeki progesteronun bu etkisi, ilacın kemopreventif etkisini açıkladığı düşünülmektedir.

Son çalışmalarda, transforme edici büyüme hormonu- β 2 (TGF- β 2) ve-3'ün progesteronun indüklediği apoptozda yardımcı rol oynadığı belirtilmektedir (22). OK içindeki steroid hormon miktarları ile over kanserini önlemedeki etkisi de araştırılmıştır.

Ness ve ark. (23), yüksek östrojen/yüksek progesterin ve düşük östrojen/progesterin içeren OK'larda kanserden koruyuculuk oranlarının birbirine yakın olduğunu savunmaktadır. Bir başka çalışmada ise, düşük doz progesterin içeren OK'larda kanserden koruyuculuk etkinliğinin yük-

Tablo 1. Oral kontraseptifler ve over kanseri riskini gösteren vaka kontrollü çalışmalar

Yazar	Yıl	Vaka sayısı (n)	Kontrol sayısı (n)	OR (95%CI)*
Ness ve ark. (12)	2001	727	1360	0.6 (0.5-0.8)
Siskind ve ark. (13)	2000	794	853	0.5 (0.4-0.82)
Narod ve ark.(14)	1998	207	161	0.6 (0.4-0.8)
John ve ark.(16)	1993	110	246	0.6 (0.24-1.6)
Parazzini ve ark.(17)	1991	505	1375	0.7 (0.5-1.0)
Franceschi ve ark.(18)	1991	971	2258	0.6 (0.4-0.8)
Parazzini ve ark.(19)	1991	91	237	0.3 (0.2-0.6)
Gwinn ve ark.(20)	1990	436	3833	0.5 (0.5-0.7)

* OR: odds oranı ve %95 güven aralığı

sek progesterin içerenlerden daha düşük olduğu bildirilmektedir (24). Over kanseri için en güçlü risk faktörü aile öyküsüdür. Yapılan çalışmalarda, OK kullanımının, bu gruplarda, over kanserini önlediği gösterilmiştir (25,26). Narod ve ark. (14), BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyon taşıyıcısı olan 207 olguda, OK kullanımı ile over kanseri riskinin önemli düzeyde azaldığını tespit etmiştir. Aynı çalışmada 6 sene ve daha uzun süre kullanımda riskin %60 azaldığı vurgulanmaktadır. Modan ve ark. (27), OK kullanımı ile riskin azaldığı fakat bu azalmanın istatistiksel önemde olmadığını savunmaktadır.

Özetle, over kanserinde oral kontraseptiflerin kemopreventif etkinliğinin, kullanım süresi arttıkça arttığı, koruyuculuğun kullanımdan sonra 10-15 seneye kadar devam ettiği söylenebilir. 6 ay- 2 yıl gibi kısa süreli kullanımda da, over kanserini önleyici etki oluşturduğu vurgulanmaktadır.

B. Non-Steroidall Antienflamatuar İlaçlar ve Kemoprevensiyon

Aspirin ve türevlerinin kullanımı ile kolorektal kanser ve adenom riskinin azaldığı, daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (28). Bu etkiyi, COX-2 (siklooksijenaz-2) enzimini baskılayıp, prostaglandin sentezini azalttığı, hücrel bağışıklığı artırıp apoptozu uyararak oluşturduğu belirtilmektedir (29,30). Antienflamatuar ilaçlar ovulasyonu doza bağımlı bir şekilde baskılamaktadır (31). Yapılan over hücre kültür çalışmalarında, hücre büyümesini engelledikleri ve hücreyi apoptozu uğrattıkları gösterilmiştir (32).

Asetominofen'in hayvan çalışmalarında, antigonadotropik etkisinin olduğu bulunmuştur (33). Yapılan çalışmalarda, antienflamatuar ilaç kullanımının ile over kanser gelişimi konusunda farklı sonuçlar gösterilmiştir (32-36). Tablo 2, aneljezik kullanımı ile, over kanseri riskinde de-

ğişme olmadığını gösteren çalışmalar (32,34,35) yanında, kullanım ile over kanseri riskini azaldığını belirten çalışmaları (36) özetlemektedir.

C. Retinoidler ve Kemoprevensiyon

Retinoidler vit A'nın doğal veya sentetik analoglarıdır. A vitamininin hücre düzeyinde etki gösterebilmesi için yüksek farmakolojik dozları gerekmektedir. Fakat, sentetik derivesi sayesinde, daha az doz gereksinimi olmaktadır. Retinoidler, hücre kültürlerinde, hücre çekirdeklerinde olan reseptörleri sayesinde, tümör hücrelerinde büyümede duraksama, hücrel farklılaşmaya neden olmaktadır (38). Özellikle, in vitro hücre deneylerinde, over epitelindeki büyüme ve apoptotik etki, transforme edici faktör- β aracılığı ile oluşmaktadır (39). Yine hücre çalışmalarında, fenretinide (HPR) uygulamaları ile, sitokeratin indüksiyonu ve hücre farklılaşması görülmüştür (40,41). HPR 'nin apoptozu da artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (42).

Over kanseri için aile öyküsü olan BRCA1/2 gen mutasyon taşıyıcılarında, yapılan tüm profilaktik ooferektomi spesimenlerinin bazılarında, overlerde preneoplastik değişiklikler rapor edilmiştir (43). Bu değişiklikler, papillomatosis, inklüzyon kisti, invajinasyon, epitelyal hiperplazi, psödostratifikasyon veya stromal hiperplazi olarak belirtilmektedir. Bu değişimler, over kanseri gelişim açısından ön belirteçler olarak değerlendirilmektedir. Bu değişimleri normal ışık mikroskopisi ile değil, image flowmetry (optikal spektrokopi) ile görülmektedir (44). Aynı zamanda, moleküler düzeyde bazı gen ekspresyonlarının overlerde incelenmesi ve tedaviler sonunda bu gen ekspresyon değişikliklerine bakılması çalışmaları yapılmaktadır. Araştırmacılar bu konuya, 'moleküler terapi'

Tablo 2. Aneljezik kullanımı ve over kanser riskini değerlendiren olgu kontrollü çalışmalar

Yazar	Aneljezik	Vaka sayısı	Control	OR (%95CI)
Moysich ve ark.(34)	aspirin, asetominofen	547	1094	1.00 (0.73-1.39)
Tavani ve ark.(35)	aspirin	749	898	0.93 (0.53-1.62)
Rosenberg ve ark.(36)	asetominofen	780	2053	0.50 (0.2-0.9)
Cramer ve ark.(33)	aspirin	563	523	0.75 (0.52-1.10)

Tablo 3. Over kanserlerinde doku düzeyinde, kemoprevensiyon öncesi ve sonrası bakılması düşünülen belirteçler (41)

Belirteçler	
A. Hücre düzeyinde:	D. Genetik predispozisyon:
-Folik asit reseptörü -	-BRCA1/2
-Muc1	-MLH1,MSH2
-Ca-125	-p53
-EGFR ailesi, HER	E. Büyüme faktörleri:
-insan süt yağı globülünü	-Lisofosfatidik asit (LSA)
-kaderin ve integrinler	-mCSF
B. Sinyal düzeyinde:	F. Metastaz:
-ARH1	-IL-6, IL-8
-CAIR-1	VEGF
-Lot1	MMP
-cateninler	G. Apoptoz
-Doc2	-TGF
PI3K	-BCLx
PTEN	-BAX
AKT2	-FAS ve FASL
C. Transkripsiyon düzeyinde:	
-ets/elf3	
-evi-1	

demektedirler (45). Moleküler düzeyde araştırılan tümöral belirteçler, Tablo 3'de özetlenmiştir.

Fenretinide kemoprofilaksisi konusuna ışık tutacak en önemli prospektif çalışma, Fox Chase Kanser Merkezi'nde şu anda yapılmakta olan randomize bir çalışmadır (46). Aile öyküsü olan ve BRCA1/2 gen mutasyon taşıyıcısı olan olgular (profilaktik ooferektomi için aday) 4 farklı gruba randomize edilmişlerdir. 1. grupta 6 hafta OK tedavisi alıp sonra profilaktik ooferektomi yapılacak olgular; 2. grupta 6. hafta HPR alan olgular; 3. grupta 6 hafta OK + HPR alan olgular ve, 4. grupta plasebo olan grup uygulama bitiminde, profilaktik ooferektomi ile çıkarılan over dokusu, Tablo 3'de bahsedilen moleküler belirteçler açısından değerlendirilecektir.

Yine aynı merkezde yapılacak bir çalışmada, aile öyküsü veya BRCA gen mutasyonu açısından riskli olgulardan bir gruba hemen bilateral ooferektomi, bir gruba da, 4-6 ay boyunca HPR tedavisi planlanmaktadır. Her iki grupta da, süre bitiminde moleküler belirteçler tekrar değerlendirilecektir. Bu iki randomize prospektif çalışmanın, ileride önemli sonuçlar vermesi düşünülmektedir.

Bu çalışmaların öncesinde, DePalo ve ark.(47), yaptıkları çalışmada, erken evre meme

kanseri tanısı alan olgulara 5 yıl süre ile fenretinide (200mg) vermişlerdir. İlk 5 yıl içinde, ilaç verilen ve verilmeyen grupta sırasıyla 0 ve 6 olgu over kanseri geliştirmiştir (p=0.01). Fakat, ilaç kesiminden sonra, bu etkinin kaybolduğu ve, her iki grupta da, over kanserinin aynı oranda geliştiği bulunmuştur. Bu çalışmadan yola çıkarak, fenretinide'in kanser koruyucu etkisinin ilaç verilen dönem için geçerli olduğu sonucu elde edilebilir.

Sonuçta, moleküler düzeydeki gelişmeler, yeni kanser ön belirteçlerinin bulunması, yüksek riskli grupta, profilaktik ooferektomi öncesinde, ilaç tedavileri ile riskin azaltılması mümkün olacaktır. Halen yürütülmekte olan prospektif randomize çalışmaların sonuçlanması ile, over kanserinde kemoprevensiyon konusunda, güncel ve pratik uygulamalar gündeme gelecektir.

KAYNAKLAR

1. Mills GB. Mechanisms underlying chemoprevention of ovarian cancer. Clin Cancer Res 2002; 8(1):7-10.
2. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady, 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; 334:1-6.
3. Patridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: Prevention, diagnosis, and treatment. CA Cancer J Clin 1999; 49:297-316.
4. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by Ca 125 measurement and ultrasonography. BMJ 1993; 49:297-316.
5. Berchuck A, Brewer M, Rodriguez g, Campbell I. Discussion: Ovarian cancer prevention. Gynecol Oncol 2003; 88:67-70.
6. Hong WK. General Keynote: the impact of cancer chemoprevention. Gynecol Oncol 2003; 88:56-8.
7. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88.
8. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumor. N Engl J Med 1989; 320:479-84.
9. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: result from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. J am Med Assoc 1999; 281:2189-97.

10. Engström P, Meekens FL. Cancer prevention. In: Hoskins W, Perez C, Young R, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
11. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:708-14.
12. Ness RB, Grisso JA, Vergona R, et al. Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 12:307-12.
13. Siskind V, Green A, Bain C, et al. Beyond ovulation: Oral contraceptives and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11:106-10.
14. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary ovarian cancer clinical study group. *N Engl J Med* 1998; 339:424-8.
15. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139:654-61.
16. John EM, Whittemore AS, Harris R, et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of seven US case control studies. Epithelial ovarian cancer in black women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:142-7.
17. Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al. Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer: An Italian case control study. *Eur J Cancer* 1991; 27:594-8.
18. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer. III Oral contraceptive use. *Int J Cancer* 1991; 49:61-5.
19. Parazzini F, Restelli C, La Vecchia C, et al. Risk factors for epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Epidemiol* 1991; 20:871-7.
20. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:559-68.
21. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, et al. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: Cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998; 5:271-6.
22. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, et al. Progestin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1):50-60.
23. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE study group. *Steroid Hormones and Reproductions. Am J Epidemiol* 2000; 152:233-41.
24. Schildkraut JM, Carlingaert B, Marchbanks PA, et al. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:32-8.
25. Gross TP, Sclesselman JJ. The estimated effect of oral contraceptive use on the cumulative risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 83:419-24.
26. Tavani A, Ricci E, LaVecchia, et al. Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 2000;29:799-802.
27. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:235-40.
28. Collet JP, Sharpe C, Belzile E, Boivin JF, Hanley J, Abenheim L. Colorectal cancer prevention by non-steroidal antiinflammatory drugs: effects of dosage and timing. *Br J Cancer* 1999;81:62-8.
29. Gupta RA, DuBois RN. Aspirin, NSAIDS, and colon cancer prevention: mechanisms? *Gastroenterology* 1998;114:1095-8.
30. Shiff SJ, Rigas B. The role of cyclooxygenase inhibition in the antineoplastic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs). *J Exp Med* 1999;190:445-50.
31. Murdoch WJ, Lund SA. Prostaglandin-independent anovulatory mechanisms of indomethacin action: inhibition of tumor necrosis factor alpha-induced sheep ovarian cell apoptosis. *Biol Reprod* 1999; 582:11-114.
32. Rodriguez-Burford C, Barnes MN, Oelschlager DK, et al. Effects of non-steroidal antiinflammatory agents (NSAIDs) on ovarian carcinoma cell lines: Preclinical evaluation of NSAIDs as chemopreventive agents. *Clin Cancer Res* 2002; 8(1):202-9.
33. Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, et al. Over-the counter analgesics and the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998; 351:104-7.
34. Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, et al. Regular use of analgesics drugs and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:903-6.
35. Tavani A, Gallus S, LaVecchia C, et al. Aspirin and ovarian cancer. An Italian case-control study. *Ann Oncol* 2000; 11:1171-3.
36. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, et al. A case-control study of analgesic use and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:933-377.
37. Pasha K, Vijayan E. Glutathione distribution in rat brain at different ages and the effect of intraventricular glutathione on gonadotropin levels in ovariectomized steroid primed rats. *Brain Res.Bull* 1989; 22:617-9.
38. Wu SJ, Zhang DM, Donigan A, et al. Effects of conformationally restricted synthetic retinoids on ovarian tumor cell growth. *J Cell Biol* 1998; 68:378-88.
39. Roberts AJ, Skinner MK. Transforming growth factor- α and - β differentially regulate growth and steroidogenesis of bovine thecal cells during antral follicle development. *Endocrinology* 1991; 129:2041-8.
40. Caliaro MJ, Marmouget C, Guichard S, et al. Response of four human ovarian carcinoma cell lines to all-trans retinoic acid: Relationship with induction of differentiation and retinoic acid receptor expression. *Int J Cancer* 1994; 56:743-8.
41. Brooks SE, Timmerman J, Lau CC, et al. Effect of differentiation agents on expression of CA 125, alkaline phosphatase, and cytokeratins in human ovarian adenocarcinoma cells (OVCA 433). *Gynecol Oncol* 1991; 42:265-72.

42. Supino R, Crosti M, Clerici M, et al. Induction of apoptosis by fenretinide (4HPR) in human ovarian carcinoma cells and its association with retinoic acid receptor expression. *Int J Cancer* 1996; 65:491-7.
 43. Salazar H, Godwin A, Daly M, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a preneoplastic phenotype in prophylactic oophorectomies. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1810-20.
 44. Welch AJ, van Gemert MJC. Optical-thermal response of laser-irradiated tissue. New York: Plenum Press, 1995.
 45. Mills GB, Fang X, Lu Y, et al. Specific Keynote: molecular therapeutics in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 88:88-99.
 46. Ozols RF, Daly MB, Szanto AK, et al. Specific Keynote: Chemoprevention of ovarian cancer: the journey begins. *Gyneol Oncol* 2003; 88:59-66.
 47. DePalo G, Veronisi U, Camerini T, et al. Can fenretinide protect women against ovarian cancer ? *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:146-7.
-
- Geliş Tarihi:** 20.05.2003
Yazışma Adresi: Dr.Sinan ÖZALP
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Meşelik Kampüsü, 26480 ESKİŞEHİR
ssozalp@superonline.com