

T.C.
DOKUZ EYLÜLÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**“YÜKSEK DERECELİ SERÖZ OVER KANSERİ NEDENİYLE
OPERE OLAN HASTALARIN PRİMER TÜMÖR DOKUSU VE
METASTATİK DOKU ÜZERİNDE USP17 VE TPT 1
EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLEREK UZAK
METASTAZ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN ORTAYA KONMASI”**

DR. EZGİ BİLİCEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR -2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**“YÜKSEK DERECELİ SERÖZ OVER KANSERİ NEDENİYLE
OPERE OLAN HASTALARIN PRİMER TÜMÖR DOKUSU VE
METASTATİK DOKU ÜZERİNDE USP17 VE TPT 1
EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLEREK UZAK
METASTAZ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN ORTAYA KONMASI”**

DR. EZGİ BİLİCEN

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
DOÇ. DR. H. BAHADIR SAATLI**

TEŞEKKÜR

Bugünlere gelmemi sağlayan, her anımda yanımda olan desteğini esirgemeyen babama, anneme ve kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun ve zahmetli uzmanlık eğitimim süresince insani değerleri ile örnek aldığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Erbil Doğan, emekli hocalarımız Prof. Dr. Berrin Acar, Prof.Dr. Yakup Erata ve halen çalışmakta olan Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof.Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr.Turhan Uslu, Prof. Dr.Uğur Saygılı, , Doç. Dr. Emre Okyay, Yrd.Doç.Dr. Sefa Kurt, uzmanlık eğitimim süresince her zaman kapısını bana açık tutan, bana yol gösteren Yrd.Doç. Dr. Erkan Çağlıyan' a, bu uzmanlık tezinin hayat bulmasında büyük rolü olan, kısa zamanda çözümler yaratmamı sağlayan Doç. Dr. Bahadır Saatlı ve Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu'na sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum çalışma ortamını aile ortamına dönüştüren sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Buket Çetintaş, Dr.Aytuğ Avşar, Dr.Onur Yavuz, Dr. Demet Sayım, Dr. Tunç Timur, Dr. Anıl İncedere, Dr.Sümeyra Koç, Dr. Ceren Aydın, Dr.Samican Özmen, Dr.Begüm Ertan, Dr.Derya Öztürk, Dr.Gökçe Aykanat, Dr. Günce Babacan' a, patoloji laboratuvarında bana her an destek olan Ayşen Çayan, Nalan Okay Ayşegül Bekar' a teşekkür ederim.

Dr. Ezgi BİLİCEN

İZMİR- 2018



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
RESİM LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	1
ABSTRACT.....	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1. EMBRİYOLOJİK GELİŞİM	7
2.2. ANATOMİ.....	7
2.3. HİSTOLOJİ.....	8
2.4. OVER TÜMÖRLERİ.....	10
2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	10
2.4.2. ETİYOLOJİ.....	11
2.4.3 HİSTOPATOLOJİ.....	11
2.4.4. OVER KANSERİ EVRELEME PROGNOZ	12
2.4.5. OVER KANSERİ YAYILIM YOLLARI.....	15
2.4.6. OVER KANSERİ TANI YÖNTEMLERİ	16
2.4.7. SERÖZ EPİTELYAL OVER KANSERİ	17
2.4.8.KANSER TANISI VE PROGNOZ BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YENİ BİYOMARKERLAR	18
2.4.8.1 Ubiquitin Spesifik Proteaz-17.....	18
2.4.8.2. Tumor Protein Translationally Controlled 1	19
3. GEREÇ YÖNTEM.....	21
4.BULGULAR.....	23
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER	32
6.TARTIŞMA	35
7.SONUÇLAR.....	39
8.KAYNAKLAR	40
9.EKLER.....	47

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Over kanserinin histolojik tiplerine göre sınıflandırılması.....	12
Tablo 2. Over kanseri evrelemesi FIGO 2014	13
Tablo 3. 1999-2001 yıllarında over kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların FIGO evresi ve 5 yıllık genel yaşam süresi.....	14
Tablo 4. Epitelyal Over Kanseri Tiplerine Göre Gruplandırılması	18
Tablo 5. Çalışmada kullanılan immün belirleyicilerin konsantrasyon, klon ve markaları	21
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri, evreleri, pozitif saptanan lenf nodu sayısı, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi alma durumları ve survi.....	24
Tablo 7. Evrelere göre neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi alma oranları	25
Tablo 8. Evrelere göre ölen ve hayatta kalan hastaların değerlendirilmesi	25
Tablo 9. USP17 ile Tpt1' in primer over dokusu ve metastatik doku ile korelasyonu.....	25
Tablo 10. Evrelere göre Usp 17 ve Tpt 1 ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 11. Neoadjuvan KT alan (n=8) ve almayan (n=25) hastaların ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 12: Tpt 1 ekspresyonlarının kategorilere göre ayrılması.....	30
Tablo 13: USP 17 ekspresyonlarının kategorilere ayrılması	30
Tablo 14: Ölen ve hayattaki hastaların USP17 ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Overin histolojisi ve foliküllerinin gelişim şeması	10
Şekil 2: Usp 17 için primer dokulardaki ekspresyon sıklıkları	26
Şekil 3: Usp 17 için metastatik dokulardaki ekspresyon sıklıkları	27
Şekil 4: Tpt 1 için için primer dokulardaki ekspresyon sıklıkları	28
Şekil 5: Tpt 1 için metastatik dokulardaki ekspresyon sıklıkları	29

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Primer over tümörü HE boyaması x100 büyütme	32
Resim 2. Metastatik Doku HE Boyama x100 büyütme	32
Resim 3. Primer over tümörü USP17 ekspresyonu x100 büyütme.....	33
Resim 4. Metastatik doku USP17 ekspresyonu x100 büyütme	33
Resim 5. Primer over tümörü Tpt 1 ekspresyonu x40 büyütme	34
Resim 6. Metastatik doku ekspresyonu x40 büyütme.....	34



KISALTMALAR

FIGO	: Federation of International Gynecology and Obstetrics
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DUB	: Deubiquitinating enzim
USP	: Ubiquitin Spesifik Proteaz
RAS	: Retiküler Aktive Edici Sistem
GTP	: Guanin Trifosfat
TPT1	: Tumor protein translationally controlled 1
TCTP	: Translationally Controlled Tumor Protein
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results/Ulusal Kanser Veritabanı Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
BRCA1-2	: Breast Cancer Susceptibility/ Meme Kanseri Geni
BMI	: Body Mass Index/ Vücut Kitle İndeksi
CA-125	: Cancer antigen-125
HE4	: Human Epididymis Protein 4
TAUS	: Transabdominal Ultrasonografi
TVUS	: Transvaginal Ultrasonografi
RDUS	: Renkli Dopler Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
FDG	: F-18 Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
YDSOK	: Yüksek Dereceli Seröz Over Kanseri
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
DAKO	:
HE	: Hematoksilen Eozin
IHC	: İmmünohistokimya

SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
ANOVA	: Varyans Analizi (ANalysis Of VAriance)
PTEN	: Fosfotidil inozitol 3,4,5- trifosfat3- fosfataz ve dual-specificity protein fosfataz
siRNA	: small interfering Ribonükleik asit
mRNA	: messenger Ribonükleikasit
shRNA	: short hairpin Ribonükleik asit
NSCLC	: Non-Small Cell Lung Cancer
KT	: Kemoterapi



ÖZET

Yüksek Dereceli Seröz Over Kanseri Nedeniyle Opere Olan Hastaların Primer Tümör Dokusu Ve Metastatik Doku Üzerinde USP17 Ve TPT 1 Ekspresyonlarının Değerlendirilerek Uzak Metastaz İle Olan İlişkisinin Ortaya Konması

GİRİŞ-AMAÇ: Over kanseri; ikinci en sık görülen jinekolojik malignite ve en sık ölüme sebep olan jinekolojik malignitedir. Yüksek dereceli seröz over kanseri %70 oranla en sık görülen ve daha kötü klinik sonuçları olan tiptir. Geç tanı; %75 oranında (International Federation of Gynecology and Obstetrics- FIGO III-IV) ve kemoterapiye gelişen direnç sebebiyle 5 yıllık sağ kalım oranları %40 oranında kalmaktadır. Ubiquitinasyon; DNA yıkımının onarımında hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan temeldüzenleyici işlemdir. Pek çok çalışma ubiquitinasyon ve tümörögenез arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmaya çalışmaktadır. Ubiquitin Spesifik Proteaz 17 (USP17); RAS yolağı üzerinden sinyal göndererek hücre proliferasyon ve migrasyonunun anahtar düzenleyicisi olan ras ve diğer küçük GTPaz ların intrasellüler lokalizasyonunu düzenler. Tumor protein translationally controlled 1 (Tpt1), translationally controlled tumor protein (TCTP) olarak da bilinen, bitkilerden memelilere kadar pek çok canlıda benzer yapıda bulunan bir proteindir. Tpt1 kanser progresyonu ile ilişkilidir ve birçok tümörde yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir. Tpt1 in son zamanlarda p53 ü negatif olarak etkilediği ve bozunumunu artırdığı ortaya konmuştur.

GEREÇ-YÖNTEM: Araştırma Haziran 2013- Haziran 2017 yıllarında arasında adneksiyal kitle nedeniyle opere olmuş ve kesin patoloji sonuçları yüksek dereceli seröz over kanseri olarak saptanan hastaların patoloji blokları üzerinde USP17 ve Tpt1 reseptör kitleriyle yapılacak boyama sonuçları incelendi. Bu hastaların primer doku ve metastatik doku piyeslerindeki reseptör pozitiflik oranı araştırıldı. Reseptör pozitifliğinin metastaz ile ilişkisi araştırıldı.

TARTIŞMA: Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda farklı kanser tiplerinde değerlendirilmiş olan USP17 ve Tpt 1 ekspresyonları yüksek dereceli seröz over kanseri olan hastaların primer ve metastatik tümör dokularında değerlendirildi ve her iki grupta da ekspresyonlarda artış izlendi. Bu artışın tümör progresyon ve metastazı ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte hasta sayılarının düşük olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

SONUÇLAR: USP 17'nin primer ve metastatik dokudaki ekspresyonları arasında USP 17 ile ilgili immunhistokimyasal ekspresyonlar ile primer over dokusu ve metastatik dokuya ait ekspresyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi $p=0,047$ korelasyon katsayısı 0,349 olarak zayıf da olsa bir korelasyon bulunmasına rağmen Tpt 1 ile ilgili ekspresyonlarda istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

ANAHTAR KELİMELEER: Yüksek dereceli seröz over kanseri, metastaz, USP17, Tpt1



ABSTRACT

ASSESSMENT OF USP17 AND TPT1 EXPRESSIONS ON PRIMARY TUMOR TISSUE AND METASTATIC TISSUE OF PATIENTS WITH HIGH GRADE SEROUS OVARIAN CANCER AND THE RELATION TO DISTANT METASTASIS

OBJECTIVE: Ovarian cancer is the second most common gynecologic malignancy and the most common cause of gynecologic cancer death. High-grade serous ovarian cancer (HGSC), accounting for approximately 70% of epithelial ovarian cancer, is an aggressive ovarian cancer that associated with a worse clinical outcome. It is a poor-prognosis tumor with a 5-year survival rate of around 40%, which is due to late diagnosis (75% in FIGO III/IV) as well as the development of resistance to chemotherapy. Ubiquitination is widely recognised as a fundamental regulator of numerous cellular events, indeed the role of ubiquitination in DNA damage response, cell cycle regulation and intracellular trafficking has been extensively characterised. Consequently, much attention has been focused on determining the association between ubiquitination and tumorigenesis. Ubiquitin Specific Protease 17 (USP17) and found that it regulated signalling through the Ras pathway by controlling the intracellular localisation of Ras and other small GTPases; key regulators of cell proliferation and migration. Tumor protein translationally controlled 1 (Tpt1), also known as translationally controlled tumor protein (TCTP), is an evolutionary conserved protein that shares a high degree of homology from plants to mammals, implicating its fundamental functions. Tpt1 is associated with cancer progression and is highly expressed in many tumors. Recently, Tpt1 was found to interact with p53 and to negatively regulate p53 by increasing its degradation.

MATERIAL-METHOD: The study examined the results of staining with USP17 and TPT1 receptor kits on pathologic blocks of patients diagnosed with high-grade serous ovarian carcinoma due to who had operation because of adnexal mass between June 2013 and June 2017 and definitive pathology results. The rate of receptor positivity of these patients in primary tissue and metastatic tissue was investigated. It was planned to investigate the relationship between receptor positivity and metastasis.

DISCUSSION: Previous studies of USP17 and Tpt1 expressions evaluated in different types of cancer, we evaluated in primary and metastatic tumor tissues of patients with high grade serous over cancer and increased expression was observed in both groups. Although the increase was considered to be associated with tumor progression and metastasis statistically significant difference was not obtained due to low number of patients.

CONCLUSIONS: There was a statistically significant difference between primer and metastatic tissue expressions of USP 17 and USP 17-related immunohistochemical stainings and expression of primer over tissue and metastatic tissue. The correlation coefficient 0.349 $p = 0.047$, although there was a correlation it was weak, but Tpt 1 immunohistochemical staining showed no statistically significant correlation.

KEYWORDS: High-grade serous ovarian cancer (HGSC), metastasis. USP17, Tpt1

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri; ikinci en sık görülen jinekolojik malignite ve en sık ölüme sebep olan jinekolojik malignitedir[1].Over kanserlerinin %95'i epitelyal kaynaklı olup kalan %5'i germ hücre ve seks kord stromal tümörlerden meydana gelmektedir[2]. Epitelyal over kanserleri dört ana histolojik gruba ayrılmaktadır: Seröz, berrak hücreli, endometrioid ve müsinöz. Bunların içinde yüksek dereceli seröz over kanseri %70 oranla en sık görülen ve daha kötü klinik sonuçları olan tiptir[3][4]. Hastalığın tüm populasyonda ortaya çıkma yaşı 58 olarak saptanmışken genetik yatkınlığı olan kişilerde yaklaşık 10 yıl kadar daha erken saptanabilmektedir[5].

Geç tanı; %75 oranında (International Federation of Gynecology and Obstetrics- FIGO III-IV) ve kemoterapiye gelişen direnç sebebiyle 5 yıllık sağ kalım oranları %40 oranında kalmaktadır. Hastalığın tedavisinde neoadjuvan kemoterapi sonrası interval cerrahi yada primer debulking cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir. Yüksek dereceli seröz over kanserlerinde son 30 yıldır birinci basamak olarak tercih edilen kemoterapotik ajan çoğu hastanın öncelikle yanıt verip ardından direnç geliştirdiği platin bazlı kemoterapidir[6].

Ubiquitinasyon; DNA yıkımının onarımında hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan temel düzenleyici işlemdir. Pek çok çalışma ubiquitinasyon ve tümörögenез arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmaya çalışmaktadır[7]. Ubiquitinasyon; fosforilasyon ve defosforilasyona arasındaki ilişkiye benzer bir şekilde geri dönüşümlü bir işlemdir. Ubiquitin'in dekonjügasyonu, hücre fonksiyonları ve tümörögenез için de önem taşıyan deubiquitinating enzimler(DUB'lar) tarafından yapılmaktadır[8][9]. DUB'lar, onkogenik ve tümör baskılayıcı işlevleri nedeniyle potansiyel anti kanser hedefleri olarak ortaya çıkmaktadır[10]. Ubiquitin spesifikproteaz (USP) ailesi, 60'dan fazla üyesi olan en büyük ve en iyi karakterize edilmiş DUB ailesidir[11]. Farklı kanser türlerinde farklı USP tiplerinin yüksek miktarda ekspresyonları gösterilmiş. Ubiquitin Spesifik Proteaz 17(USP17); RAS yolağı üzerinden sinyal göndererek hücre proliferasyon ve migrasyonunun anahtar düzenleyicisi olan ras ve diğer küçük GTPaz ların intrasellüler lokalizasyonunu düzenler[12].USP 17 hücre döngüsü esnasında farklı bir şekilde ifade edildiği gösterilmiş ve USP17 nin susturulması sonucunda G1 hücre döngüsünün bloklanmasına ve GTPaz sinyallerini zayıflatarak tümör kaynaklı hücre hatlarının proliferasyonunun inhibisyonuna

sebebi olduğu gösterilmiştir[13].USP17 ekspresyonu kemokinler tarafından artırılmaktadır. USP17' nin engellenmesi ise kemotaksiyi bloklamaktadır[14]. Bu bulgular ışığında USP17 potansiyel olarak tümör büyümesini ve metastazı ilerlettiği görülmüştür[15]. Bu çalışmayı USP17' nin yüksek dereceli seröz over kanserlerinde primer doku ve metastatik odakta ekspresyonlarını inceleyip, ileri evre hastalığın tanınmasında yeni bir biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini öngörerek yaptık.

Tumor protein translationally controlled 1 (Tpt1), translationally controlled tumor protein (TCTP)olarak da bilinen bitkilerden memelilere kadar pek çok canlıda benzer yapıda bulunan bir proteindir[16][17].Tpt1 birçok doku ve hücre tarafından eksprese edilmektedir ve Tpt1'in homozigot olarak zarar görmesi hücre için ölümcüldür[18]. Tpt1 kanser progresyonu ile ilişkilidir ve birçok tümörde yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir[19]. Mevcut deneysel sonuçlar, Tpt1'in sadece tümör gelişimi ve regresyonunda değil, kemorezistansını da göstermektedir. Bu nedenle Tpt1 kanserin önlenmesi ve tedavisinde üretilecek yeni ilaçların hedefi de olabilir. Tpt1' in son zamanlarda p53' ü negatif olarak etkilediği ve bozunumunu artırdığı ortaya konmuştur[20]. Yine tüm bu bilgiler ışığında Tpt1' in ileri evre hastalığı olan hastalarda saptanması sonucunda metastaz ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanılabilecek bir biyolojik belirteç olabileceği düşünülerek literatüre katkı yapabilmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EMBRİYOLOJİK GELİŞİM

Gonadlar, posteriorabdominal duvarın ve buna bitişik mezenkiminmezotelyumundan (primitif germ hücrelerinden) gelişirler. Spermatozoa ve oositin prekürsörü primordialgerm hücreleri yolk kesesinde belirir ve beşinci haftada dorsalmezenter üzerinden gonadal çıkıntıya göç eder ve primitif seks kord ile birleşir. Primitif seks kord dışı embriyoda sekizinci haftada geriler.

Fetüs ilk üç ay bipotansiyel seksüel gelişime sahiptir. Dış embriyoda mevcut olan iki X kromozomu sayesinde gonadların korteksi gelişirken, korteks ikinci seks kordu oluşturur ve bu sayede ovaryan kortekste foliküller gelişir. Onuncu haftaya kadar farklılaşmamış olangonadlar bu haftadan sonra dış embriyoda ovaryum olarak ortaya çıkar.

Genital çıkıntıya göç eden germ hücreleri başarılı mitotik bölünmeler ile birkaç milyon oogonyayı oluşturur. 4-5. gestasyonel ayda fetalovaryan korteksten primitif foliküller organize olur. 5-6. ayda 6-7 milyon primordialfolikül oluşmuştur. Primordialfoliküller çevresinde bir epitel tabakası oluşur ve bu yapıya primer oosit denir. Primer oositler mayoz bölünmeye bir kez başladığında mitoz bölünme bir daha gerçekleşmez. Oogonyaların büyük kısmı dejenere olur, kalan kısmı ise mayozun ilk aşamasındaprofazındiploten evresindeduraklar ve ovulasyona kadar bu haliyle stabil kalır. Doğumda 2-4 milyon folikül mevcutken puberteye ulaşıldığında bu sayı 400.000' e gerilemektedir. Bir kadınınreproduktif süresi boyunca yaklaşık 400 folikülovule olur.

Ovaryumlar 3. ayda gubernakulum aracılığıyla pelvistefossa ovaricaya doğru yer değiştirir. Gubernakulum, ovaryumunkaudal yüzünü uterusu bağlayan peritoneal bağ olup uteroovaryan ve round ligamanı oluşturur[21].

2.2. ANATOMİ

Overler küçük pelvisin lateralinde sağ ve sol fossa ovaricada; anteriordabroadligamana bitişik tuba uterinanın arkasında ve altında yerleşmiş bir çift solid organdır. Fossa ovarica; üstte eksternaliliak arter ve ven ile önde oblitere umbilikal arter ve altta üreter ile sınırlı boşluktur. Over boyutları uzun ortalama olarak 3x2x1,5 cm çapında oval yapıda, pürüzsüz

veya tırtıklıyüzeylipembe-gri renklidir. Retroperitoneal bir organ olan overler korteks, medulla ve hilustan oluşmuştur.

Overler mevcut konum ve çevresindeki diğer organlarla olan komşuluğunu ligamanlar aracılığı ile korur. Ovaryanligaman; overiuterusunlateral duvarına, Suspensorligaman ise overipelvisinlateral duvarına bağlar. Tuba uterina;fimbrialarının over ile birleştiği noktadamesovaryum ile broadligamana tutunur.

Abdominalaortadanlomber ikinci vertebra düzeyinde direk dallanan ovaryan arterler overlerin beslenmesini sağlar. Ovaryan venler ise panpiniformpleksus olarak hilustan çıkar ve sonrasında sağ ve sol ovaryanveni oluşturur. Sağ ovaryanven direk inferior vena kavaya drene olurken, sol ovaryanven sol renalvene drene olur. Ovaryan damarlar pelvis giriminde eksternaliliak arteri çaprazlar ve suspensorligaman içerisinde yol alarak overinhilusuna ulaşır ve buradan overe girer.

Overin lenfatikleri esas olarak foliküldeteka tabakasından başlar. Korpusluteum zengin bir lenfatik ağı sahipken olgun follikülüngranuloza tabakası lenfatiklerden yoksundur. Overin lenfatikleri hilustapleksus yaparak kan damarlarına komşu seyreder. Mezovaryuma 4-8 efferent girer ve burada tuba ve uterustan gelen dallarla subovaryanpleksusu oluşturur. Buradan çıkan dallar böbreğin alt polü hizasında üst paraaortik lenf nodlarına dökülür. Aksesuar lenfatikler ise subovaryanpleksusu atlayarak internaliliak, eksternaliliak ve interaortik lenf nodlarına ya da iliak ve inguinal lenf nodlarına drene olurlar.

Overin sinir ağı; aortikpleksustan, renalpleksustan, inferior ve superiorhipogastrikpleksustan gelen dallarla ovaryan pleksus oluşturularak sağlanır[22].

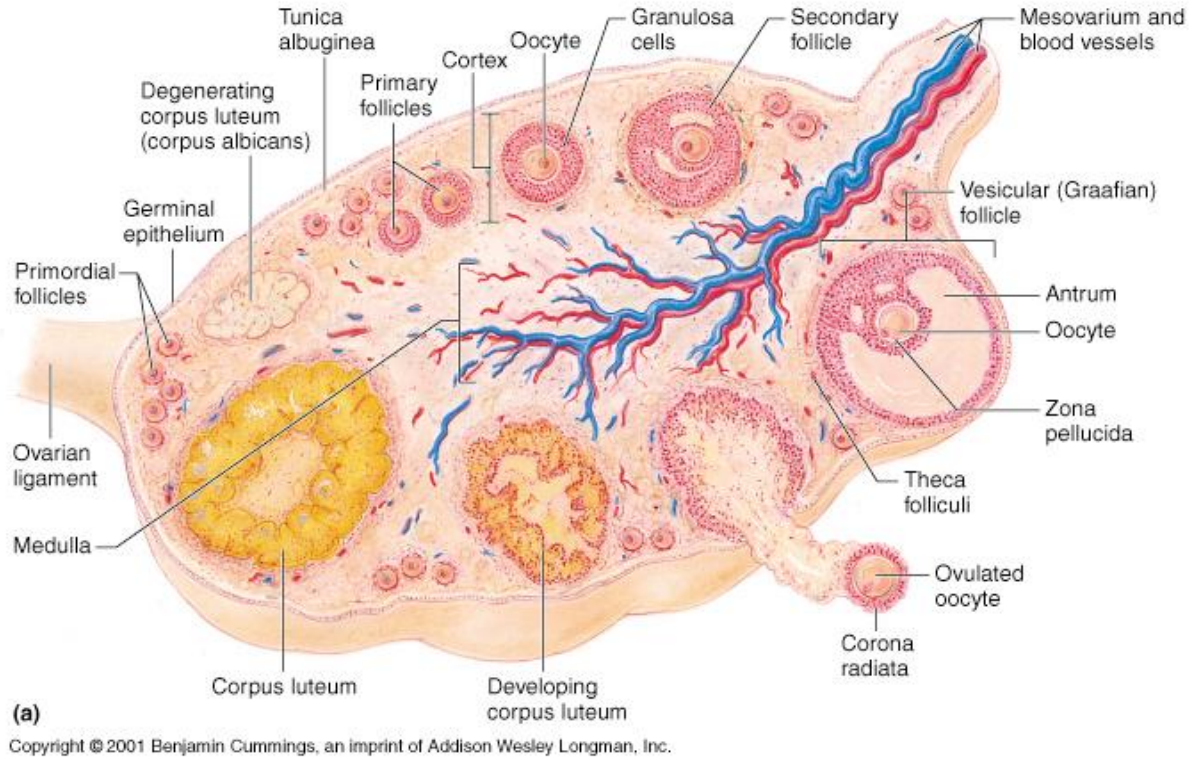
2.3. HİSTOLOJİ

Overin hilusu dışında etrafı tek katlı kübik epitel ile çevrilidir ve germinatif epitelyum olarak adlandırılır. Bu epitel gençlerde kübik, yaşlılarda ise yassı şekilde dizilmiş olup kuvvetli bir bazal membran üzerine oturmuştur. Epitelin altında yaklaşık 100 mikron kalınlığında kollajenfibrillerden meydana gelen tunikaalbuginea bulunmaktadır. Bu tabaka overe pembemsi gri rengini vermektedir. Overler içte medulla, dışta korteks olmak üzere iki bölgeden oluşmaktadır. Medulla kısmı gevşek yapıda mezenkimal dokudan oluşan kan damarları, sinirleri ve bunları çevreleyen epitel benzeri hücreleri içeren tabaka olup hilus

bölgesi haricinde korteks ile çevrelenmiştir. Korteks overin fonksiyonel kısmını oluşturur ve bu nedenle bu bölgeye zona parenkimatoza da denilmektedir.

Pubertenin başlangıcında overlerin korteksinde ortalama 400.000 primordialfolikül bulunmaktadır. Primordiyalfolliküller, yolk sac endoderminden köken alan ve overe göç eden ve burada oogonia ve oositleri meydana getirecek olan germ hücrelerini içermektedir. Her bir folikül tek kat kuboidealgranüloza hücresi ile çevrilidir. Granuloza hücrelerinin kuboid-kolumnar şekil alması ve oositin büyümesi ile folliküler olgunlaşma başlar. Mitoz ile çoğalan granuloza hücreleri 4-5 tabakalı hal alıp zona pellucidayı oluştururlar. Follikül geliştikçe medullaya doğru ilerler ve stromal hücreler tekainterna ve eksterna tabakalarına farklılaşmaktadır. Follikül gelişimi esnasında hücreler arası boşluklarda follikül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluşturur. Ayrıca granüloza hücrelerinin etrafında granüloza hücreleri tarafından sentezlenen ve yüzeyinde sperm reseptörleri taşıyan glikoprotein yapıda bir tabaka olan zona pellusida oluşur. Bu tabaka ovumun birden fazla sperm tarafından döllenmesini önlemektedir.

Bu yapı sekonder folikül adını almaktadır. Daha sonra granuloza tabakası hücreleri folikül duvarında bir alandayoğunlaşır ve oositi de içeren kümülüs ooforus adı verilen bir tepecik oluştururlar. Bu yapı folikülün antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer. Ovulasyondan önceki son aşama olan graaf folikülü ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyonu takiben granuloza ve teka hücrelerinde luteinizasyon artar ve korpusluteum oluşur. Siklussonunda çevre bağ doku regrese olmuş korpusluteumu sarar ve zamanla bu yapı körelerek korpusalbikansı oluşturmaktadır[23][24].



Şekil 1: Overin histolojisi ve foliküllerinin gelişim şeması[25]

2.4. OVER TÜMÖRLERİ

2.4.1. EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri; ikinci en sık görülen jinekolojik malignite ve en sık ölüme sebep olan jinekolojik malignitedir[1].Over kanserlerinin %95'i epitelyal kaynaklı olup kalan %5'i germ hücre ve seks kordstromal tümörlerden meydana gelmektedir[2].Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Kanser Veritabanı Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) verilerine dayanarak,2005 ile 2009 yılları arasındaki yıllık over kanseri insidansı, 100.000 kadında 12,7 olarak belirlenmiştir.ABD'de over kanseri için ortalama tanı yaşı 63 olarak saptanmıştır[26]. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığının 2016' da yayınladığı sağlık istatistikleri yılına göre, over kanseri Türk kadınlarında görülen kanserler içerisinde 7. sırada yer alır ve2. en sık jinekolojik kanserdir[27].Beş yıllık tahmini yaşam beklentisi;lokal hastalık olan hastalarda, lokal ileri hastalıkta, uzak organ metastazı olan hastalarda ve tüm evrelerin

ortalaması alındığında sırasıyla %92, % 72, % 27 ve % 44' tür. Tanı anında %61 hastada hastalık uzakmetastaz yapmış durumdadır[28].

2.4.2. ETİYOLOJİ

Over kanseri gelişiminde birçok risk faktörü olduğu belirlenmiş ancak kesin bir mekanizma tanımlanmamıştır. İki ayrı hipotez söz konusudur. Bunlardan birincisi her siklusta gerçekleşen ovulasyonunoverepitelinde meydana getirdiği travmasonucunda maligntranformasyondur[29].İkincisi; gonadotropinlere uzun süre maruziyet sonrasında yükselmiş olan östrojen seviyelerinin karsinojenik etkisidir[30].Aile öyküsü; over kanseri risk faktörleri arasında en önemli kısmı oluşturmaktadır. Ailesel over kanserlerisporadikover kanserlerine göre 10 yaş daha erken saptanmaktadır. Aileselover kanserleri 17. kromozomda yer alan BRCA-1 genine ve 13. kromozomda yer alan BRCA-2 genine ait mutasyonların otozomal dominant aktarılması ile ilişkilidir. Bu iki gen hem over hem de meme kanserinde rol almaktadır[31].BRCA-1 mutasyonu olanlarda yaşam boyu over kanseri riski % 35-45, BRCA-2 olduğunda ise bu risk % 15-25' lere düşmektedir[32]. Over kanseri için sıralanabilecek olan diğer risk faktörleri ise; yaş, erken menarş geç menopoz, infertilite, nulliparite, etnik köken, obezite (BMI>30) varlığıdır[33].Over kanserinden koruyucu faktörler ise; multiparite, 12 aydan uzun emzirme dönemi olması, oral kontraseptiflerin 5 seneden uzun kullanımı, tuballigasyon uygulamaları, histerektomi operasyonları olarak sıralanabilir[32][33].

2.4.3 HİSTOPATOLOJİ

Yüzey epiteli tümörleri ve overlerinepiteli, embriyolojik olarak mezotelden köken alır. Yüzey epiteli tümörleri benign, borderline ve malign olmak üzere sınıflanabilir.Benign tümörler belirgin hücresel proliferasyondan yoksundurlar veinvazif davranış göstermezler. Borderline tümörler belirginproliferasiyona sahiptirler ancak invazif değildirler. Malign tümörler ise hem aşırı proliferasyona hem de invazif özelliğe sahiptirler[34]. Over kanserlerinin %95'i epitelyal kaynaklı olup kalan %5'i germ hücre ve seks kordstromal tümörlerden meydana gelmektedir[2]. Epitelyalover kanserleri dört ana histolojik gruba ayrılmaktadır: Seröz, berrak hücreli, endometriodi ve müsinöz. Bunların içinde yüksek dereceli serözover kanseri %70

oranla en sık görülen ve daha kötü klinik sonuçları olan tiptir[3][4].Over kanserinin histolojik tiplerine göre sınıflandırılması Tablo 1 ‘ de verilmiştir.

MalignEpitelyal Tümörler	Seröz Müsinöz Endometrioid Berrak Hücreli
MalignGerm Hücreli Tümörler	İmmatürTeratom Disgerminom Koryokarsinom Yolk Sak Tümör MiksGerm Hücreli Tümör
Seks KordStromal Tümörler	Sertoli Hücreli Leydig Hücreli GranulosaTekaHücreli
Overe Metastaz	

Tablo 1:Over kanserinin histolojik tiplerine göre sınıflandırılması[34]

2.4.4.OVER KANSERİ EVRELEME PROGNOZ

Over kanseri evrelemesi FIGO tarafından 01 Ocak 2014’ ten geçerli olmak üzere değiştirilmiştir. Yeni evreleme Tablo 2’ de verilmiştir.

IA	Tümör tek overe sınırlı, kapsül intakt, yüzeydetümör yok, batın yıkama sıvıları negatif
IB	Tümör her iki overde yer alır, onun dışında IA ile aynı
IC	Tümör bir yada iki overde sınırlı
IC1	Cerrahi esnasında saçılma

IC2	Cerrahi öncesinde kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör varlığı
IC3	Asit veya yıkama sıvısında malign hücre varlığı
IIA	Uterus yada fallop tüpleri üzerine uzanım veya implant varlığı
IIB	Diğer pelvik organ ve dokulara yayılım
IIIA	Pozitif retroperitoneal lenf nodu ve veya pelvis dışında mikrometastaz varlığı
IIIA1	Sadece pozitif retroperitoneal lenf nodu varlığı
	IIIA1(i) ≤ 10 mm metastaz
	IIIA1(ii) > 10 mm metastaz
IIIA2	Mikroskopik ekstrapelvik peritoneal tutulum $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodları
IIIB	≤ 2 cm makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf düğümleri. Karaciğer ve dalak kapsülüne yayılımı da içerir.
IIIC	> 2 cm makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastaz $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf düğümleri. Karaciğer ve dalak kapsülüne yayılımı da içerir.
IVA	Plevral efüzyonda pozitif sitoloji varlığı
IVB	Hepatik ve / veya dalak parenkimalmetastazı, ekstraabdominal organlara metastaz(inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları da dahil)

Diğer önemli öneriler;

Sınıflamayı da içeren histolojik tip evrelemede belirlenmelidir

Birincil bölge (over, fallop tüpü veya periton) mümkün olduğunca belirlenmelidir

Evre I tümörü olan hastalarda var olan dens yapışıklıklarda malign hücre varlığı tespit edilmişse vaka evre II olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 2: Over kanseri evrelemesi FIGO 2014[35]

Over karsinomlarının hızlı büyümeleri ve erken semptomlarınıninolmayışı nedeniyle hastaların % 75 kadarı ileri evrede teşhis edildiğinden prognozu kötüdür. En önemli prognostik faktör hastalığın tanı anındaki evresidir.Erken evre hastalığı olan hastaların yaklaşık yüzde 80'i beş yılda nüksetmemektedir. Bununla birlikte, ileri evre over kanseri olan kadınların çoğunluğu nüksetmektedir. Nükseden hastalığı olanlarda mortalite yüksektir. Over ve fallop tüp karsinoması için evreye göre beş yıllık sağkalım oranları tablolarda gösterilmektedir.

FIGO EVRE	5 YILLIK YAŞAM SÜRESİ (%)
IA	89,6
IB	86,1
IC	83,4
IIA	70,7
IIB	65,5
IIC	71,4
IIIA	46,7
IIIB	41,5
IIIC	32,5
IV	18,6

Tablo 31999-2001 yıllarında over kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların FIGO evresi ve 5yıllık genel yaşam süresi[36]

Erken ve ileri evre olduğuna bakılmadan DNA diploidisi prognozda önem taşımaktadır. Diploid tümörlerde prognoz; anöploid tümörlere göre daha iyidir[37][38]. Rezidü tümör yükü <1 cm olan hastalarda prognoz daha iyi seyretmektedir[39].

2.4.5.OVERKANSERİ YAYILIM YOLLARI

Metastatik over kanseri üç farklı yayılım paterni gösterebilir; bunlar, direk invazyon, subperitoneal ve intraperitoneal yayılımdır.

Direk invazyon; malign hücrelerin fasyal planlar aracılığıyla direk olarak komşu organlara invaze olması ile gerçekleşir. En sık tutulan organ sigmoid kolondur.

Subperitoneal yayılımda, kanser hücreleri alttaki peritoneal fasya yoluyla yayılım gösterir. Bu yayılımda lenfatik, mezenterik ve hematojen olmak üzere üçe ayrılır.

Lenfatik drenajda en sık gözleneni gonadal paterndir. Bu yayılım paterninde ilk olarak renal hilus seviyesinde paraaortik lenf nodlarına yayılım gözlenir. Broad ligaman üzerinden internal iliak lenf nodlarına, spesifikolarak obturator lenf nodlarına ve daha az sıklıkla eksternal iliak lenf nodlarına; round ligaman üzerinden de eksternal iliak lenf nodlarına ve inguinal lenf nodlarına yayılım izlenir. Broad ligaman üzerinden uterus, fallop tüpleri ve kontralateral over tutulumu olabilir.

Mezenterik yayılım paterninde, direk invazyon paterninden farklı olarak mezenter üzerinden malign hücrelerin ilerlediği gösterdiği izlenir.

Hematojen yayılım paterninde; overe veya uterusu ait arter ve venler ile karaciğer, plevra, akciğer, adrenal bezler ve dalağa yayılım izlenir. Beyin ve kemik metastazı nadirdir. Epitelyal karsinomada tanı anında hematojen yayılım pek beklenen bir bulgu değildir, ancak hastalık progresyonunda veya rekürrenste gözlenebilir. Koryokarsinom gibi az sıklıkla görülen alt türlerde hematojen yayılım daha sık izlenmektedir.

İntraperitoneal yayılımda malign hücreler peritoneal kaviteye uzanım gösterir. Bu yayılımda iki teori vardır; periton tabakalarını direk olarak geçme ve periton tabakasına hematojen yayılma. Mikroskobik hücreler öncelikle solunuma, peristaltizme ve yer çekimine sekonder intraabdominal basınç sayesinde meydana gelen normal peritoneal akım ile yayılım gösterirler. Bu nedenle en sık olarak Douglas poşunda, sağ alt kadranda, sigmoid kolon mezosu superiorunda ve perihepatik boşlukta gözlenir. Peritoneal sıvı, diafragmatik lenfatik sisteme ve büyük omentuma drene olduğundan, diafragmatik, perikardiyal, anterior mediastinal lenf nodlarına yayılım gözlenebilir. Omentuma yayılım noduler biçimde, birbirine

birleşme eğilimde yumuşak doku oluşumu şeklinde gerçekleşir ve “omental kek” olarak isimlendirilmektedir[40][41][42].

2.4.6. OVER KANSERİ TANI YÖNTEMLERİ

Over kanserleri sessiz ilerleyen kanserler olarak bilinirler. Ancak bazı çalışmalar göstermiştir ki; over kanserleri erken dönemde şişkinlik, pelvik veya abdominal ağrı, sık idrar çıkma, yemek yeme güçlüğü ya da hızlı tokluk hissi gibi bulgular verirler[43].

Tanıya giderken hastadan veya yakınlarından detaylı anamnez alınması, Kanser Antijen 125 (CA125), Human epididimis protein (HE4) gibi biyokimya sonuçlarının değerlendirilmesi ve görüntüleme yöntemlerinden yardım alınması gerekmektedir. Transabdominal ultrasonografi (TAUS) veya transvajinal ultrasonografi (TVUS), renkli doppler ultrasonografi (RDUS), bilgisayarlı tomografi(BT), manyetik rezonans (MR), 5-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi FDG-PET/BT kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir.

Tüm bulgularışığında ön tanı konulabilmektedir, ancak, kesin tanı için mutlaka histopatolojik inceleme gerekmektedir.

CA 125 fetal embriyonik ve çölomik epitel tarafından eksprese edilir. 1983 yılında 888 sağlıklı gönüllüde gerçekleştirilen çalışmada katılımcıların % 1'inde CA 125 düzeyi 35 U/ml üzerinde tespit edildiği için birçok laboratuvar tarafından CA 125 için sınır değeri 35 U/ml olarak kabul edilmektedir.

Yükselen CA 125 düzeyi, tümör büyüklüğü ve evresi ile ilişkili olup prognozunu belirlemede kullanılabilmektedir. Ancak CA 125'in sensitivite ve spesifitesi hem premenopozal hem de post menopozal kadınlarda düşüktür. Spesifitesinin düşük olmasının nedeni yaygın görülen benign jinekolojik durumlarda(menstruasyon, fonksiyonel follikül kisti, adenomyozis, myoma uteri, akut pelvik inflamatuvar hastalık gibi) ve jinekolojik olmayan hastalıklarda(akut hepatit, akut pankreatit, kronik karaciger hastalığı, postoperatif ödem, sistemik lupus eritematozus, diyabetes mellitus, siroz, kolit, renal hastalık, konjestif kalphastalıkları, perikardit gibi) da yükselmesidir. Bu durum özellikle premenopozal dönemde CA 125' in kullanılabiliirliğini azaltmaktadır. CA 125' in over kanserinin histolojik tiplerine göre belirleyiciliği farklıdır. Seröz adenokarsinomların % 83'ünde yüksek pozitif saptanmaktadır[44][45].

HE4, Whey Asidik Proteinleri (WAP) ailesindendir. HE4 geninin overeksprese olduğu ancak normal böbrek, akciğer, prostat ve testis dokularında da arttığı gösterilmiştir. Primer olarak bazı over kanserlerinde eksprese olduğu için over kanserinde potansiyel bir tümör belirteci olduğunu bildirilmiştir. HE4'ün özellikle over kaynaklı endometriyozis ile malign over tümörlerini ayırımında CA 125'e göre daha iyi bir tümör belirteçi olduğu bildirilmektedir[46][47].

American Congress of Obstetricians and Gynecologists' in (ACOG) 2011' de yayınladığı guideline ışığında premenopozal bir kadında aşırı yüksek CA125 seviyeleri, asit, abdominal veya uzak metastaz varlığına dair bulgular, postmenopozal kadında ise yüksek CA125 seviyeleri, asit, noduler yadafikse pelvik kitle, abdominal veya uzak metastaz varlığına dair bulgular olması halinde asta mutlaka jinekolog onkolog hekime yönlendirilmelidir[48].

2.4.7.SERÖZ EPİTELYAL OVER KANSERİ

Over kanserinin en sık görülen histolojik alt tipi ve agresif tümör biyolojisine sahip olan türü yüksek dereceli seröz over kanseridir (YDSOK). YDSOK örneklerinin yaklaşık olarak % 60-85'inde östrojen reseptörü pozitif olarak bulunmaktadır[49].Tümör çapları %50 hastada 15 cm ve üzerine çıkarken, %40-60 oranla bilateral olarak saptanmaktadır. Nükleusta hafif polarite kaybı, stratifikasyon, anizonükleozis ve hiperkromazi görülmektedir. Vakaların %80' inde psammoma cisimcikleri adı verilen irregüler lamellar kalsifikasyonlar bulunmaktadır. Genellikle iyi prognoz ile ilişkilidir ve primer odakta bulunurken metastaz bölgesinde bulunmamaktadır[34].Sıklıkla 50-60 yaş bandında görülmektedir. Morfolojik ve moleküler genetik ile yalpan çalışmalar sonucunda epitelyal over kanserleri Tip1 ve Tip 2 olarak iki gruba ayrılmışlardır.Tablo 4' te gruplar belirtilmiştir. YDSOK; Tip 2 Epitelyal over kanserleri sınıfında yer almaktadır[50].

Tip 1	Düşük dereceli seröz Düşük dereceli endometrioid Müsinöz Berrak hücreli
Tip 2	Yüksek dereceli seröz Yüksek dereceli endometrioid Undiferansiye karsinomlar Malign- mix mesodermal tümörler

Tablo 4:Epitelyal Over Kanseri Tiplerine Göre Gruplandırılması[50]

Yakın zamana kadar YDSOK'nin oluşumundaki hakim teori tümörleri over yüzey epiteli veya kortekste yer alan inklüzyon kistleri tarafından oluşturulduğu şeklindeydi, ancak hala kesin bir bilgiye ulaşılammıştır. 2000 li yılların başlarında yapılan bazı çalışmalardada YDSOK patolojisi olan hastalar incelendiğinde hücrelerin tubal kaynaklı olabileceği teorisi ortaya atılmış ve birçok diğer çalışmacı tarafından da bu durum desteklenmiştir[50].

2.4.8.KANSER TANISI VE PROGNOZ BELİRLENMESİNDE KULLANILAN YENİ BİYOMARKERLAR

2.4.8.1 Ubiquitin Spesifik Proteaz-17

Ubiquitinasyon; DNA yıkımının onarımında hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan temel düzenleyici işlemdir[7]. Ubiquitin yolağının hücresel süreçlerin düzenlenmesindeki öneminin ortaya çıkması ile birlikte dikkatler bu yolu düzenleyen proteinler üzerine odaklanmıştır.Ubiquitin'in dekonjugasyonu, hücre fonksiyonları ve tümöröenez için de önem taşıyan deubiquitinating enzimler(DUB'lar) tarafından yapılmaktadır[8][9].

Deubiquitinating enzimler; ubiquitin-konjuge proteinlerden ubiquitini parçalayan büyük bir proteaz ailesidir[51].Ubiquitinasyon; fosforilasyon ve defosforilasyona arasındaki ilişkiye benzer bir şekilde geri dönüşümlü bir işlemdir[8][9]. DUB' lar iki ana alt grupta toplanmaktadırlar. Birincisi; ubiquitin-processing proteases (UBPs) ikincisi ise ubiquitin carboxy-terminal hydrolases (UCHs)dır. Bu iki aile de sistein proteazlarıdır ve her ikisinin aktif bölgeleri de sistein, histidin ve aspartat kalıntıları içermektedir[52].

DUB / USP17 deubiquitinating enzim ailesi başlangıçta farelerde hematopoetik sisteme spesifik sitokin uyarımı ile indüklenen deubiquitinating enzimler olarak tanımlandı ve 4 alt grubu vardı(DUB1-1A-2-2A)[53]. Son zamanlarda bu aileye ait iki yeni üye daha tanımlandı. Bunlardan birisi olan DUB3; IL-4 ve IL-6 sitokin uyarımına yanıt olarak indüklenir. DUB3' ün ekspresyonu ile büyüme faktörü bağımlı çoğalmayı bloklanabilir[54]. Birçok çalışma bu gen ailesinin hücre büyümesinin düzenlenmesi ve hayatta kalması üzerinde önemli rolü olduğunu gösterdi[12]. Ayrıca bu sayede DUB'lar, onkogenik ve tümör baskılayıcı işlevleri nedeniyle potansiyel anti kanser hedefleri olarak ortaya çıkmaktadır [10]. USP ailesi, 60' dan fazla üyesi olan en büyük ve en iyi karakterize edilmiş DUB ailesidir[11]. Farklı kanser türlerinde farklı USP tiplerinin yüksek miktarda ekspresyonları gösterilmiş. Ubiquitin Spesifik Proteaz 17 (USP17); RAS yolağı üzerinden sinyal göndererek hücre proliferasyon ve migrasyonunun anahtar düzenleyicisi olan ras ve diğer küçük GTPaz ların intrasellüler lokalizasyonunu düzenler[12]. DUB3 ve USP17 benzer isimlendirme olarak kullanılmaktadır[55]. USP 17 hücre döngüsü esnasından farklı bir şekilde ifade edildiği gösterilmiş ve USP17' nin susturulması sonucunda G1 hücre döngüsünün bloklanmasına ve GTPaz sinyallerini zayıflatarak tümör kaynaklı hücre hatlarının proliferasyonunun inhibisyonuna sebep olduğu gösterilmiş[13]. USP17 ekspresyonu kemokinler tarafından artırılmaktadır. USP17 nin engellenmesi ise kemotaksiyi bloklamaktadır[14]. Bu bulgular ışığında USP17 potansiyel olarak tümör büyümesini ve metastazı ilerlettiği görülmüştür.

2.4.8.2. Tumor Protein Translationally Controlled 1

Tumor protein translationally controlled 1 (Tpt1), translationally controlled tumor protein (TCTP) olarak da bilinen bitkilerden memelilere kadar pek çok canlıda benzer yapıda bulunup ve temel işlevleri yansıtan bir proteindir[16][17]. Daha önceden Erhlich aist hücrelerinde tespit edilen 19kDa' lık bir protein olup, mikrotübül stabilizasyonu, kalsiyum (Ca²⁺) bağlanması, anti-apoptotik etki (p53'e antagonistik olarak etki ederek), hücre büyüklüğünün izlenmesi ve hücre döngüsü sırasında DNA onarımı gibi birçok fonksiyonda yer almaktadır[56][57][58][59]. Tpt 1 pek çok kanserde farklı şekilde eksprese edilir ve Tpt1' in down regülasyonu kanser hücrelerini normale döndürür[60][61]. Tpt1'in homozigot olarak zarar görmesi hücre için ölümcüldür[18]. Tpt1 üç ayrı parçadan oluşur: β -zincirli çekirdek

alanı, esnek döngü alanı ve sarmal alan. Esnek döngü ve sarmal alanlar Tpt1 için spesifiktir[62].Tpt1 kanser progresyonu ile ilişkilidir ve birçok tümörde yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir. Tpt1'in siRNA aracılığı ile oluşturulan downregülasyonu, kaspaz 3 ve 8 aktivasyonu ile hücre büyümesi ve gelişmiş apoptozu inhibe ettiği gösterilmiş[19]. Tpt1 in son zamanlarda p53 ü negatif olarak etkilediği ve bozunumunu artırdığı ortaya konmuştur[20]. Ayrıca p53 ün; kanser progresyonu ve kemorezistansında rol alan Tpt1 i upregüle ettiği gösterilmiş[63].



3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışma dizaynı belirlendikten sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul başvurusu yapılarak 23.11.2017 tarihinde onay alındı. Ardından Bilimsel Araştırma Projesine(BAP) başvurularak destek alındı. Araştırma için Haziran 2013- Haziran 2017 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı’ nda adneksiyal kitle nedeniyle opere olan hastaların geriye dönük olarak taranarak aralarından yüksek dereceli seröz over kanseri patolojik tanısı konan hastalar incelendi. Seröz over kanseri dışında over kanseri tanısı alan ve overe metastaz tanısı olan hastalar, neoadjuvan kemoterapinedeniyle evreleme yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Belirlenen 33 hastaya ait hematoksilen eozin ile boyalı lamlar uzman bir patolog tarafından değerlendirildi ve doku örneği alabilmek için en uygun parafin bloklar seçildi. Her lam üzerinde uygun alan işaretlendi. Her hastaya ait primer doku ve metastatik lenf nodu / omentum dokuları immunhistokimya boyama için kesitler alınarak doku microarray kasetleregömmü işlemi yapılmak üzere belirlendi. Yüksek dereceli seröz over kanseri ve metastatik doku mikro erayleri 0,6 cm’ lik çekirdekler kullanılarak, 4x5=20 delikli doku mikroarray kasetlerine döküm yapılarakhazırlandı.

İmmunhistokimyasal Marker	Konsantrasyon	Klon	Marka
USP 17	1/50	Rabbit	Atlas Antibody
Tpt 1	1/50	Rabbit	Atlas Antibody

Tablo 5: Çalışmada kullanılan immün belirleyicilerin konsantrasyon, klon ve markaları

USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonu için uygun dilusyonu bulmak adına sırasıyla mide ve mesane dokularında IHC kitleri pozitif kontrol boyama testine tabi tutuldu. USP 17 ve Tpt 1 immunohistokimyasalmarkerlar ile boyanacak olan poly-L-lizinli pozitif yüklü lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyonun sağlanması amacıyla 50 °C sıcaklıkta 12 saat süre ile bekletildi. Otomatik olarak (VENTANA, Benchmark XT) USP 17 ve Tpt 1 ile antijen antikor kompleksinin oluşması sağlandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere USP17 ve Tpt 1 için 1/50 olarak dilüe edilmiş rabbit poliklonal antikor kullanıldı (Atlas Antibodies). Kesitler primerantikor ile 72 dakikasüre ile inkube edildi. Sonra sırasıyla %70’ lik, %80’lik ve %95’

lik alkolde ve absolü alkolde ikişer dakika, ksilende 5 dakika süre ile bekletildi. Ardından kesitler entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı

Immunostained slaytlar bağımsız olarak Allred puanlama sistemine dayalı olarak sınıflandırıldı. (Allred ve arkadaşları 1998) Pozitif tümör hücrelerinin tahmini fraksiyonunu temsil eden bir puanlama yapıldı (aralık 0-3). Pozitif tümörün ortalama sitoplazmik boyama yoğunluğu hücrelerin zayıf, orta veya güçlü olmasına göre 1-3 arasında skorlandı. Daha sonra toplam histolojik skor elde etmek için orantı ve yoğunluk skorları toplanacaktır (0 veya 2-6 arası). Vakalar USP 17 için negatif ($0 < 2$) veya pozitif (2-6) olarak gruplara ayrıldı.

Tpt-1 immunohistokimya boyaması için de hazırlanmış olan doku mikroarray kasetlerinden alınan 3 um lik kesitler, hematoksilin-eozin(HE) boyama ve Tpt1 için immunhistokimya (IHC) boyaması rutin prosedürlere göre gerçekleştirildi. (Zhenk ve ark) Her boyama karesi için 0-3 aralığında değerlendirildi. Dört kategori: ekspresyon yok (endeks skoru = 0), zayıf ekspresyon (indeks skoru = 1-4), orta derecede ekspresyon (endeks skoru-5-8) ve güçlü ekspresyon (endeks skoru = 9-12) için kullanıldı.) Tüm slaytlar uzman patolog tarafından kör bir şekilde değerlendirildi.

Çalışma sürecinde elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 bilgisayar paket programında yapıldı. Değerlendirmede ortalama, ve standart sapmalar belirlendi. Gruplar arası farklılık Pearson KiKare ve ANOVA t testi ile, gruplar arasındaki farklılığın hangi gruptan kaynaklandığı ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterleri sonucunda ulaşılan 33 hastanın bulguları incelendi. Yaşları 25 ile 76 arasında değişen hastaların yaş ortalaması $57,69 \pm 13,45$ idi.

Hastaların demografik özellikleri, evreleri, pozitif saptanan lenf nodu sayısı, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi alma durumları ve hayatta kalma durumları Tablo 6’ da gösterilmiştir.

Olgu No	Yaş	Evre	Pozitif Lenf Nodu Sayısı	Neoadjuvan KT	Adjuvan KT	Survi
H1	57	3C	4	+	+	+
H2	76	3B	0	+	+	+
H3	44	3B	0	+	+	+
H4	50	3C	4	-	+	+
H5	76	3C	2	-	+	+
H6	76	3B	0	-	-	-
H7	60	3C	9	-	+	-
H8	74	3C	0	+	+	+
H9	75	3B	0	+	-	-
H10	46	4	1	-	+	+
H11	71	3C	0	-	+	+
H12	76	3C	13	-	+	-
H13	59	3C	12	+	+	+
H14	76	3C	11	-	+	+
H15	62	3C	6	-	+	+
H16	53	3B	0	-	+	+
H17	60	3C	0	-	+	+
H18	45	3C	3	-	-	-
H19	54	3C	1	-	+	+

H20	48	3C	0	-	+	+
H21	71	3C	0	-	+	-
H22	25	3C	34	-	+	+
H23	56	3C	17	-	+	+
H24	48	3B	0	-	+	+
H25	37	4	5	-	+	-
H26	46	4	8	-	+	-
H27	65	4	0	-	+	-
H28	40	3C	3	-	+	+
H29	58	3B	0	-	+	+
H30	70	3C	0	+	+	-
H31	45	3C	1	+	+	-
H32	56	3C	2	-	+	+
H33	49	4	5	-	+	-

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri, evreleri, pozitif saptanan lenf nodu sayısı, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi alma durumları ve survi

Hastaların %24,2' si (n=8) neoadjuvan kemoterapi alırken %75,8' inin (n=25) ise neoadjuvan kemoterapi almadığı izlendi. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde %90,9' unun (n=30) postoperatif dönemde klinik durumlarının uygun olduğu kanıtlandıktan sonra kemoterapi alabildiği, %9,1' inin (n=3) ise klinik genel durumlarının kötü olması sebebiyle adjuvan kemoterapi alamadıkları belirlendi.

Hastaların 20 tanesinde lenf nodunda patolojik tanı olarak metastaz varlığı ortaya kinsa da bu durumun USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonu ile arasında herhangi bir korelasyon olmadığı ve istatistiksel bir anlam taşımadığı görüldü.

Evre 3B olan %21,2 (n=7), Evre 3C olan %63,6 (n= 21) ve Evre 4 olan %15,2 (n=5) değerlendirildi. Evrelere göre neoadjuvan kemoterapi adjuvan kemoterapi alma oranları Tablo 7' de gösterilmiştir.

Evre	Neoadjuvan KT Yok	Neoadjuvan KT Var	Adjuvan KT Yok	Adjuvan KT Var
3B	%57,1 (n=4)	%42,9 (n=3)	%28,6 (n=2)	%71,4 (n=5)
3C	%76,2 (n=16)	%23,8 (n=5)	%4,8 (n=1)	%95,2 (n=20)
4	%100 (n=5)	%0 (n=0)	%0 (n=0)	%100 (n=5)

Tablo 7: Evrelere göre neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi alma oranları

Çalışma grubundaki hastalardan %36,4' ünün (n=12) öldüğü, %63,6 (n=21) ise hayatta olduğu belirlendi. Hastaların evrelere göre hayatta kalma oranları Tablo 8' de gösterilmiştir.

Evre	Ex	Hayatta kalan
3B	%28,6 (n= 2)	%71,4 (n=5)
3C	%28,6 (n=6)	%71,4 (n=15)
4	%80 (n=4)	%20 (n=1)

Tablo 8: Evrelere göre ölen ve hayatta kalan hastaların değerlendirilmesi

Evre 3B ve evre 3C olan hastaların ölüm oranları %28,6 iken evre 4 olan hasta grubunda %80 oranında ölüm saptanmıştır.

33 hastaya ait veriler incelendiğinde, USP 17 ile primer over dokusu ve metastatik dokuya ait ekspresyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ve zayıf da olsa bir korelasyon bulunmasına rağmen Tpt 1 ile ilgili istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (Tablo 9)

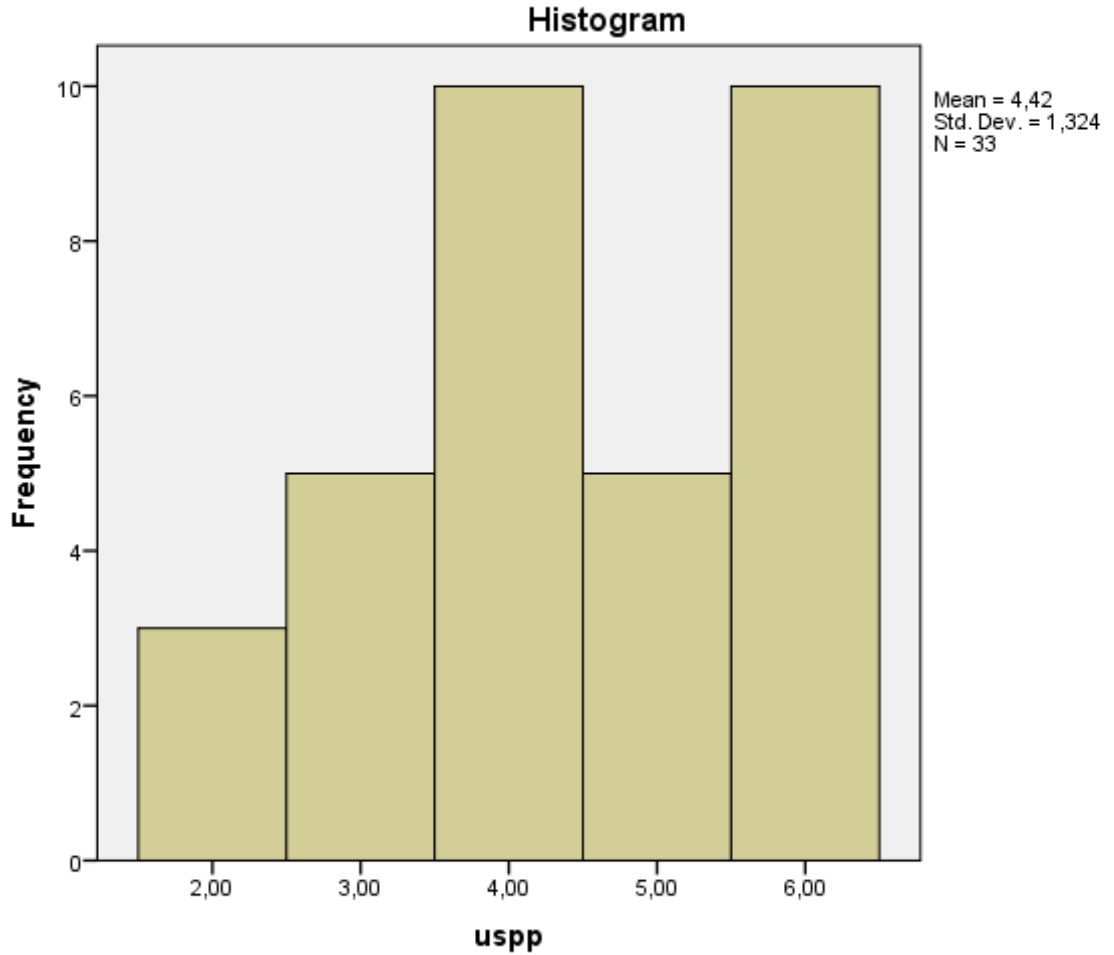
Değişkenler	Korelasyon katsayısı	p değeri
USP 17	0,349	0,047
Tpt 1	0,285	0,107

Tablo 9: USP17 ile Tpt1' in primer over dokusu ve metastatik doku ile korelasyonu

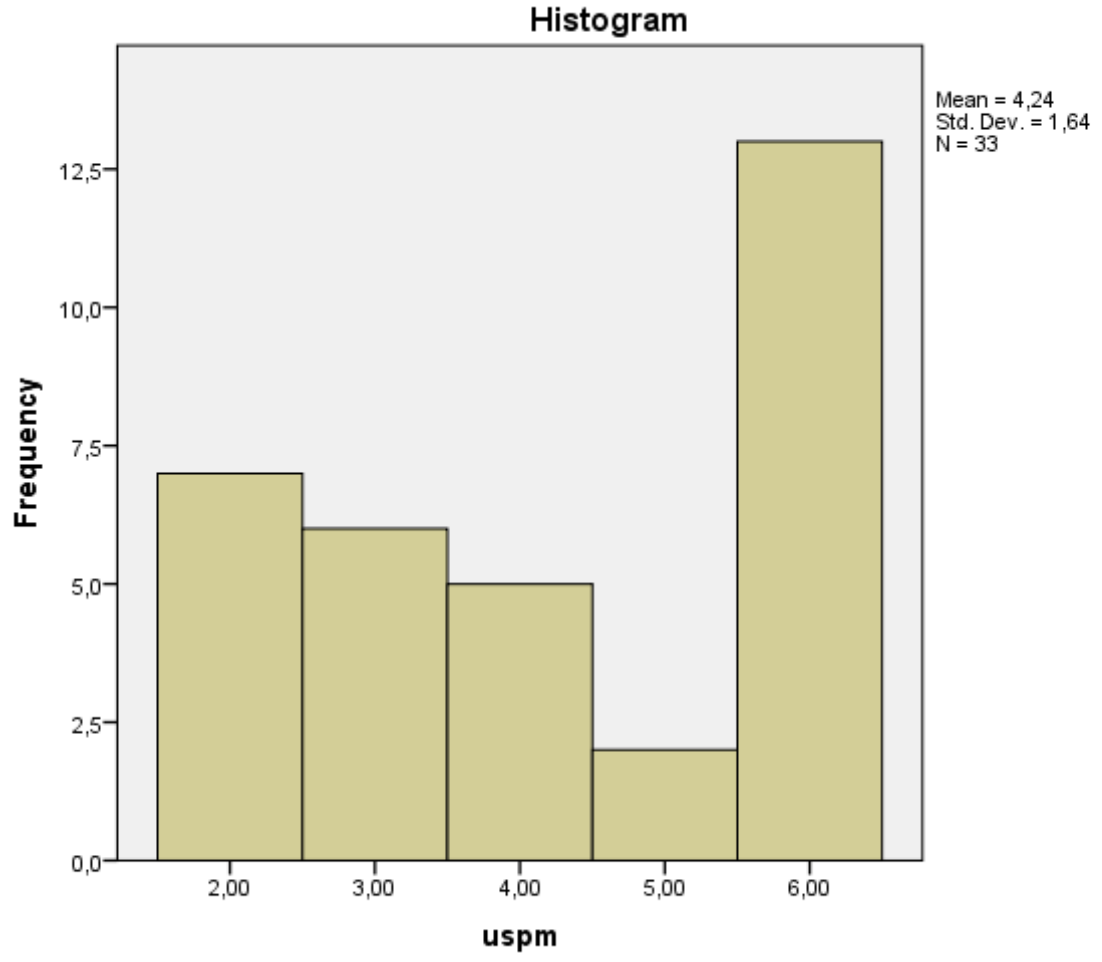
USP 17 ve Tpt 1' in primer dokularındaki ekspresyonlar korele edildiğinde p değeri 0,019 korelasyon katsayısı 0,406 olarak anlamlı saptandı.

USP 17 ve Tpt 1' in metastatik dokularındaki ekspresyonlar korele edildiğinde p değeri 0,045 korelasyon katsayısı 0,351 olarak anlamlı saptandı.

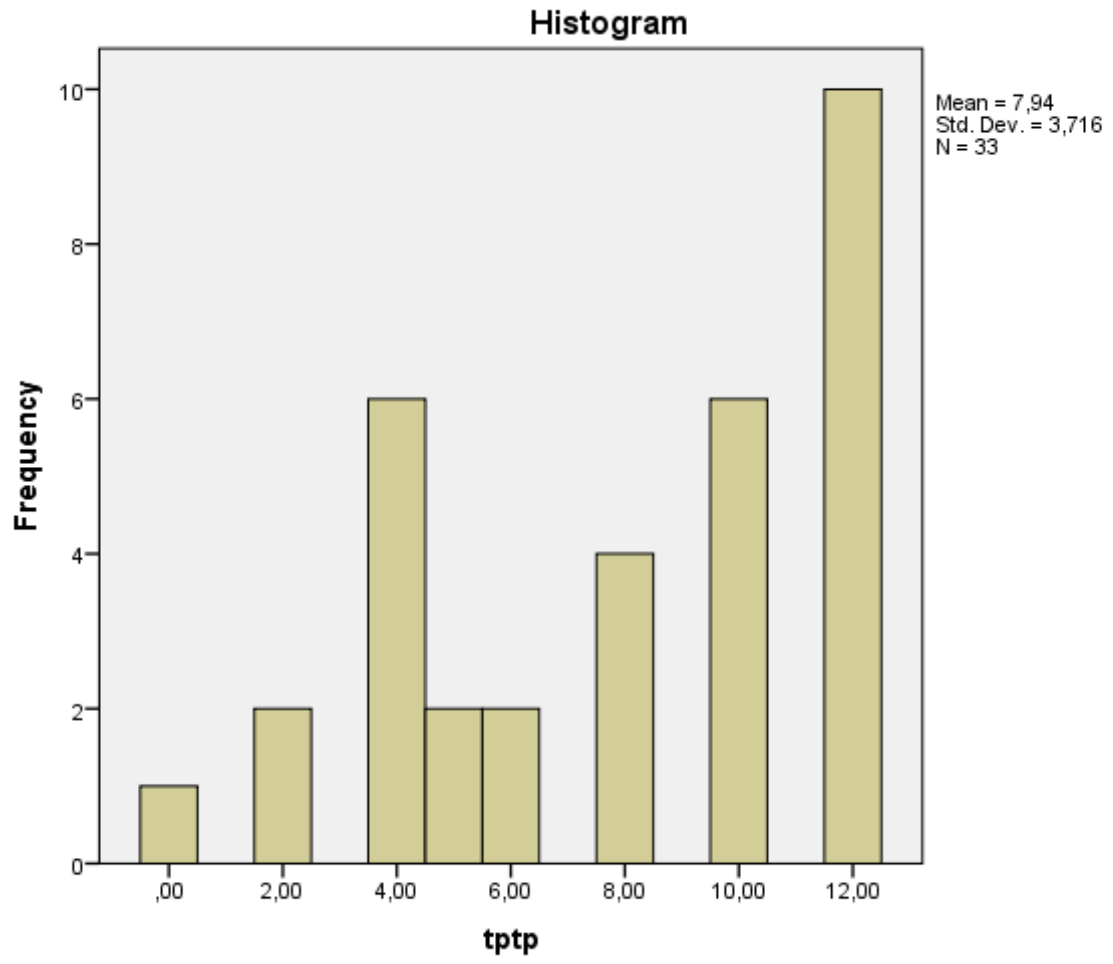
Hastalar evrelerine göre gruplandırılmaksızın bakıldığında, Usp 17 ve Tpt 1 için primer doku ve metastatik doku için ekspresyon sıklıkları histogramlar içerisinde ortalama ekspresyon miktarı ve standart sapmaları da aşağıdaki şekillerde verilmiştir. (Şekil2-3-4-5)



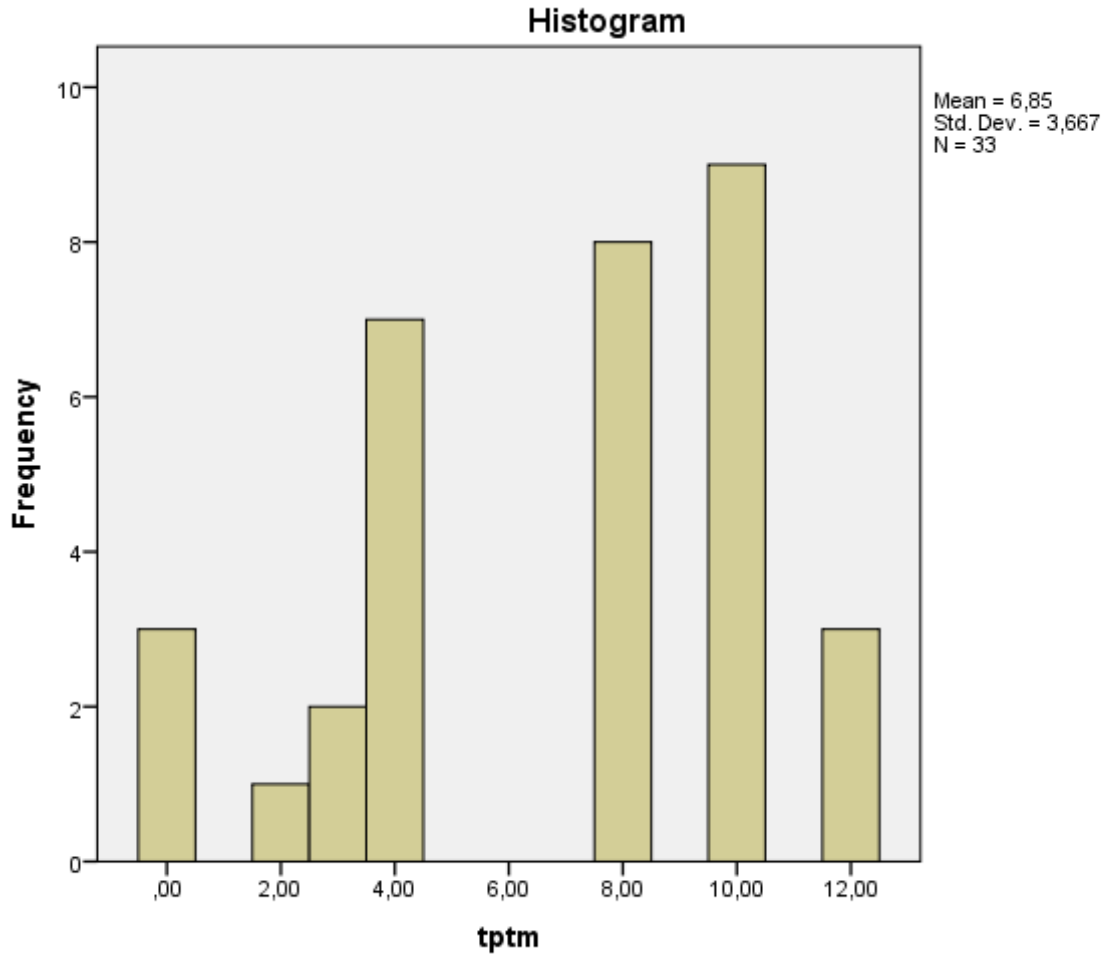
Şekil 2: USP 17 için primer dokulardaki ekspresyon sıklıkları



Şekil 3: USP 17 için metastatik dokulardaki ekspresyon sıklıkları



Şekil 4:Tpt 1 için için primer dokulardaki ekspresyon sıklıkları



Şekil 5:Tpt 1 için metastatik dokulardaki ekspresyon sıklıkları

Evre 3B, 3C ve 4 olan hastaların Usp 17 ve Tpt1' e ait primer doku ve metastaki dokuda değerlendirilen ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tablo 10' da ortalama ekspresyon ve p değerleri gösterilmektedir.

	3B	3C	4	P değeri
Usp 17 primer	4,28±1,25	4,38±1,32	4,8± 1,64	0,686
Usp 17 metastaz	4,42±1,61	4,04±1,74	4,8± 1,3	0,622
Tpt 1 primer	7,42± 4,42	8,09±3,76	8,00± 3,08	0,969
Tpt 1 metastaz	6,28± 4,34	6,38± 3,61	9,60± 1,67	0,213

Tablo 10:Evrelere göre USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonlarının karşılaştırılması

Evre ayrımı yapılmadan gerçekleştirilen neoadjuvan kemoterapi alan ve almayan hastaların karşılaştırılması sonucunda iki grup arasında Usp 17 ve Tpt1' in primer doku ve metastatik dokudaki ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(Tablo 11).

	Neoadjuvan KT Yok	Neoadjuvan KT Var	P değeri
Usp 17 primer	4,64± 1,35	3,75±1,03	0,062
Usp 17 metastaz	4,40±1,60	3,75±1,75	0,293
Tpt 1 primer	8,56± 3,47	6,00±4,00	0,117
Tpt 1 metastaz	7,44±3,62	5,00± 3,33	0,071

Tablo 11:Neoadjuvan KT alan (n=8) ve almayan (n=25) hastaların ekspresyonlarının karşılaştırılması

USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonları McFarlene ve Chen in daha önceden yapmış olduğu çalışmalara göre kategorize edilip incelendi. Elde edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tpt 1 kategorileri	Tpt 1 primer	Tpt 1 Metastaz
0 (ekspresyon yok)	%3 (n=1)	%9,1 (n=3)
1 (1-4 zayıf ekspresyon)	%24,2 (n=8)	%30,3 (n=10)
2 (5-8 orta ekspresyon)	%24,2 (n=8)	%24,2 (n=8)
3 (9-12 güçlü ekspresyon)	%48,4 (n=16)	%36,4 (n=12)

Tablo 12: Tpt 1 ekspresyonlarının kategorilere göre ayrılması

USP 17 kategorileri	USP 17 primer	USP 17 metastaz
Negatif (0-2)	%9 (n=3)	%21,2 (n=7)
Pozitif (3-6)	%90,9(n=30)	%78,8(n=26)

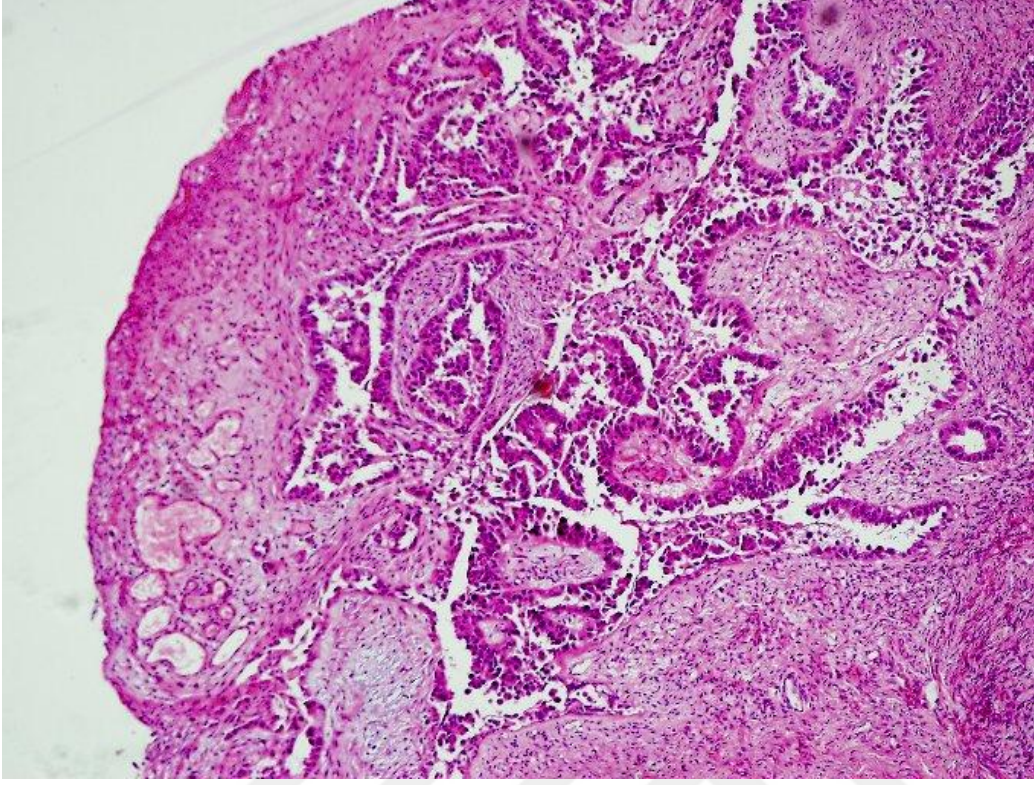
Tablo 13:USP 17 ekspresyonlarının kategorilere ayrılması

Ölen hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde USP 17 ve Tpt 1 ile yapılan primer tümör dokusu ve metastatik doku ekspresyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak ölen hastaların %91,7' sinde yüksek ekspresyon saptanırken, hayatta kalan hastaların %71,5' inde yüksek ekspresyon saptanmıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiyor olsa da yüzdesel fark bulunmaktadır.

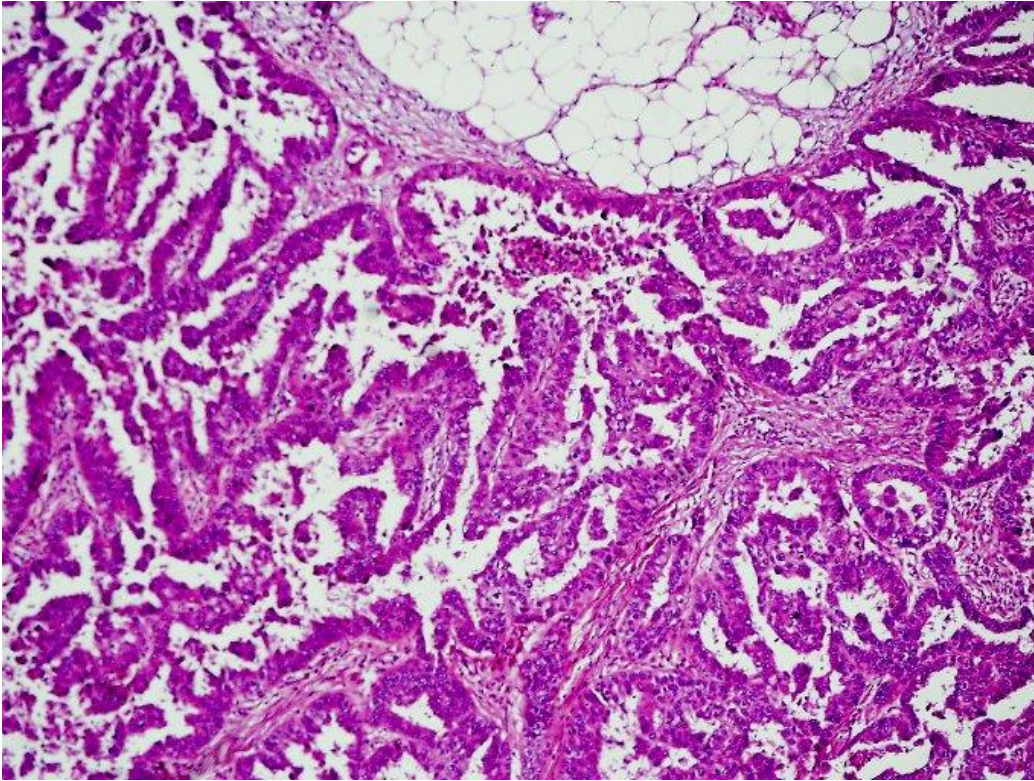
	Ex		Hayatta	
	USP 17 Primer	USP 17 metastaz	USP 17 Primer	USP17 metastaz
negatif	%8,3 (n=1)	%8,3 (n=1)	%9,5(n=2)	%28,5(n=6)
pozitif	%91,7 (n=11)	%91,7 (n=11)	%90,5(n=19)	%71,5(n=15)

Tablo 14:Ölenve hayattaki hastaların USP17 ekspresyonlarının karşılaştırılması

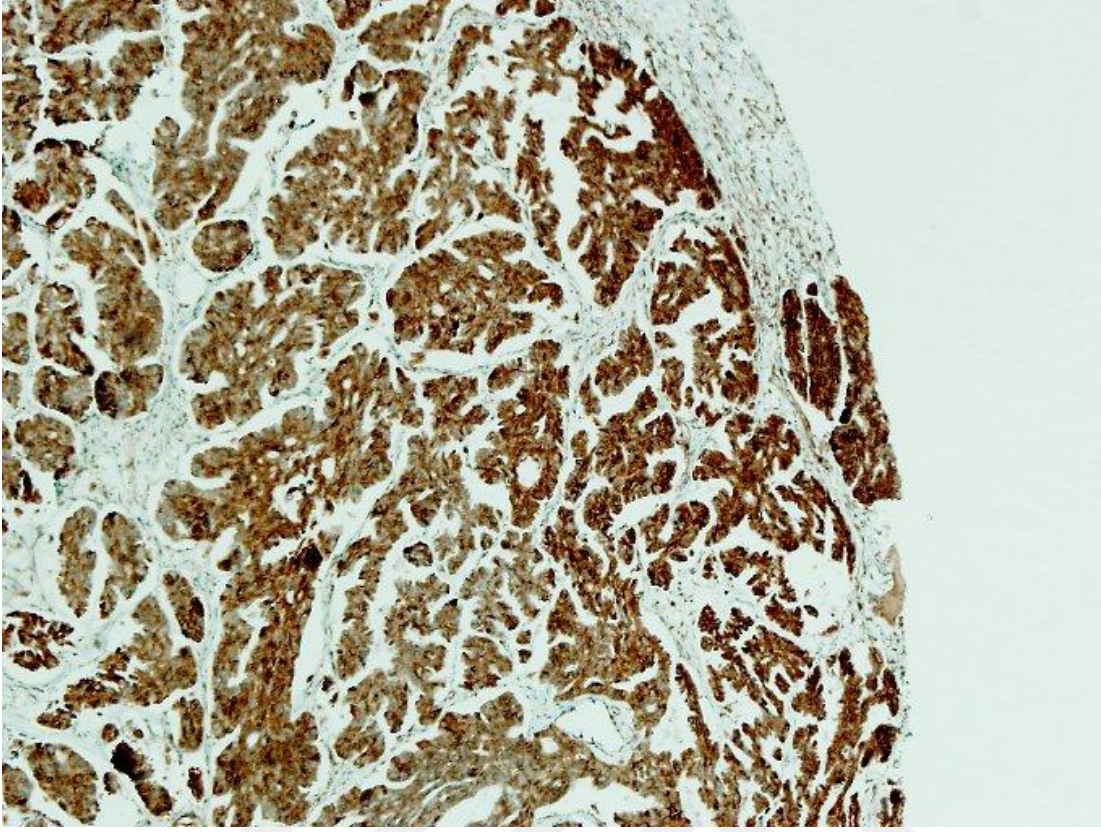
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER



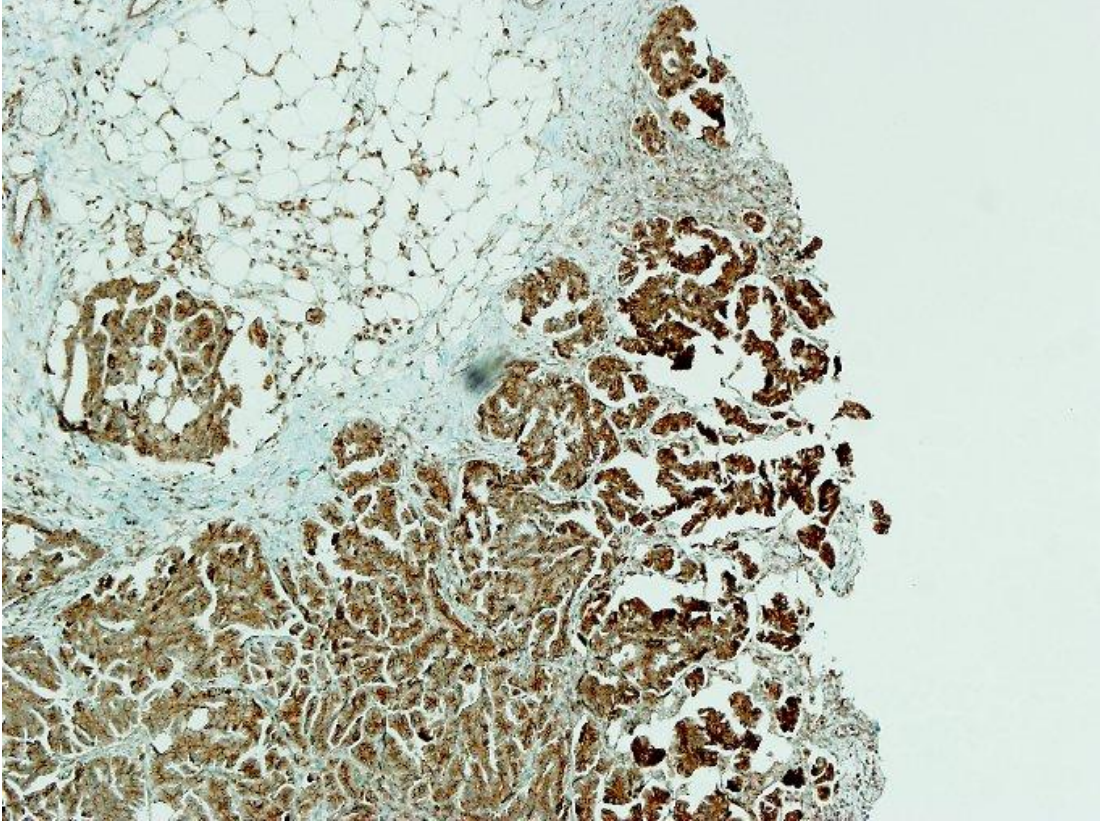
Resim 1.Primer over tümörü HE boyaması x100 büyütme



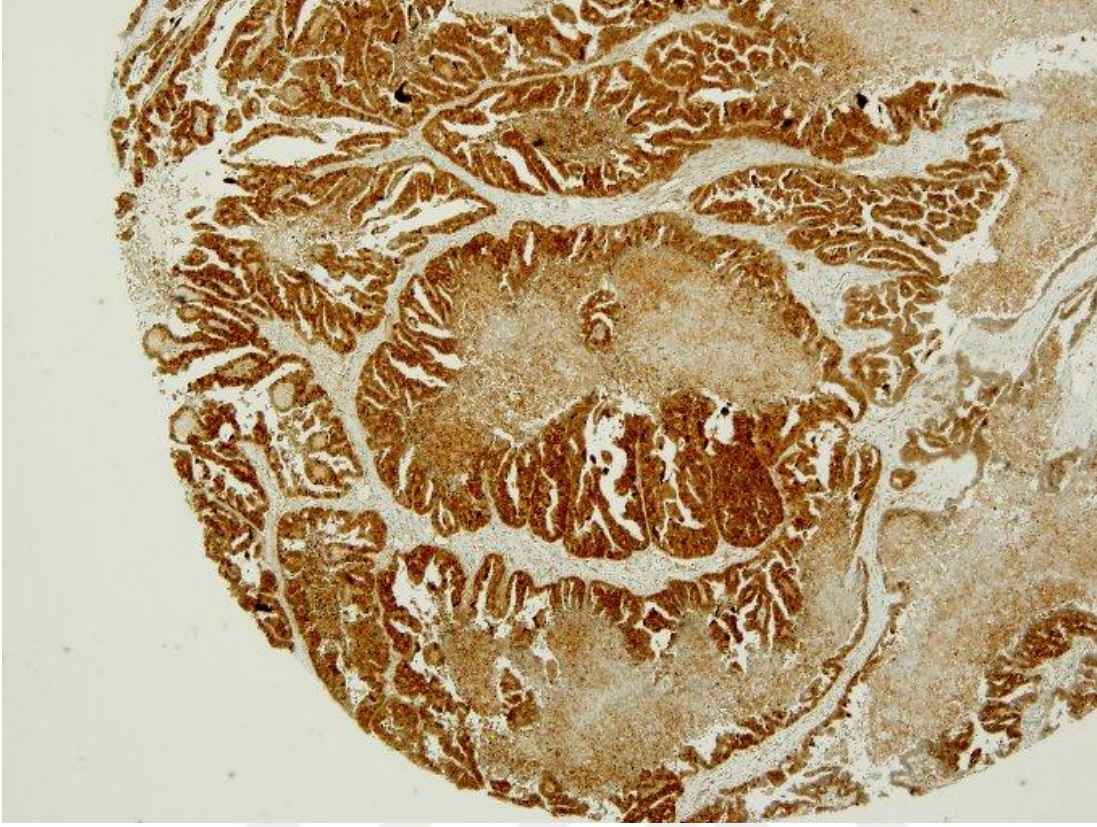
Resim2.Metastatik Doku HE Boyama x100 büyütme



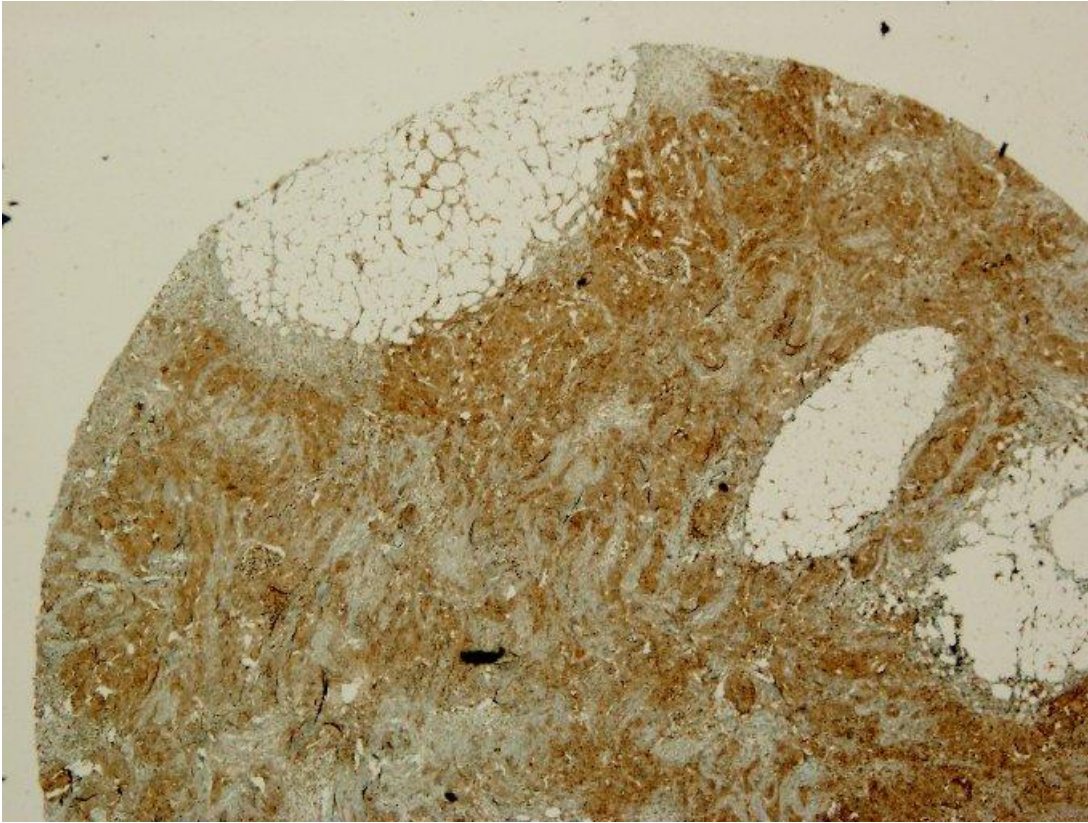
Resim 3.Primer over tümörü USP17 ekspresyonu x100 büyütme



Resim4.Metastatik doku USP17 ekspresyonu x100 büyütme



Resim 5.Primer over tümörü Tpt 1 ekspresyonu x40 büyütme



Resim 6.Metastatik doku ekspresyonu x40 büyütme

6.TARTIŞMA

Over kanseri; ikinci en sık görülen jinekolojik malignite ve en sık ölüme sebep olan jinekolojik malignitedir[28].Geç tanı; %75 oranında (International Federation of Gynecology and Obstetrics- FIGO III-IV) ve kemoterapiye gelişen direnç sebebiyle 5 yıllık sağ kalım oranları %40 oranında kalmaktadır. Hastalığın tedavisinde neoadjuvan kemoterapi sonrası interval cerrahi yada primer debulking cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir. Yüksek dereceli seröz over kanserlerinde son 30 yıldır birinci basamak olarak tercih edilen kemoterapotik ajan çoğu hastanın öncelikle yanıt verip ardından direnç geliştirdiği platin bazlı kemoterapidir[6].

Ubiquitinasyon; DNA yıkımının onarımında hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan temel düzenleyici işlemdir. Pek çok çalışma ubiquitinasyon ve tümöröenez arasındaki bağlantıyı ortaya çıkarmaya çalışmaktadır[7]. Ubiquitinasyon; fosforilasyon ve defosforilasyona arasındaki ilişkiye benzer bir şekilde geridönüşümlü bir işlemdir. Ubiquitin'in dekonjugasyonu, hücre fonksiyonları ve tümöröenez için de önem taşıyan deubiquitinating enzimler(DUB'lar) tarafından yapılmaktadır[8][9]. DUB'lar, onkojenik ve tümör baskılayıcı işlevleri nedeniyle potansiyel anti kanser hedefleri olarak ortaya çıkmaktadır [10]. Ubiquitin spesifik proteaz (USP) ailesi, 60'dan fazla üyesi olan en büyük ve en iyi karakterize edilmiş DUB ailesidir[11]. DUB USP7;DNA hasarı kontrol noktasının bir parçasıdır ve p53 ve Mdm2' yi kararlılık ve aktivitesini değiştirmek için deubiquitinize eder. USP7 ayrıca tümör supresör PTEN geninin subsellüler lokalizasyonunu da düzenler[64]. Tüm bunların aksine USP 10' un tümör baskılayıcı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. DNA hasarına yanıt olarak p53' ü deubiquitinize ve stabilize eder ki bu durum renal hücreli karsinomda down regüle olmuş durumdadır[65]. Farklı kanser türlerinde farklı USP tiplerinin yüksek miktarda ekspresyonları gösterilmiş. USP17; RAS yolağı üzerinden sinyal göndererek hücre proliferasyon ve migrasyonunun anahtar düzenleyicisi olan ras ve diğer küçük GTPaz ların intrasellüler lokalizasyonunu düzenler[12].Yapılan çalışmalarda DUB3 ve USP17 benzer isimlendirme olarak kullanılmaktadır[55].USP 17 hücre döngüsü esnasından farklı bir şekilde ifade edildiği gösterilmiş ve USP17 nin susturulması sonucunda G1 hücre döngüsünün bloklanmasına ve GTPaz sinyallerini zayıflatarak tümör kaynaklı hücre hatlarının proliferasyonunun inhibisyonuna sebep olduğu gösterilmiş[13]. USP17 ekspresyonu kemokinler tarafından artırılmaktadır. USP17 nin engellenmesi ise kemotaksiyi

bloklamaktadır[14]. Bu bulgular ışığında USP17 potansiyel olarak tümör büyümesini ve metastazı ilerlettiği görülmüştür. McFarlene ve ark. DUB3/USP17 ekspresyonunun klinik önemini küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) göstermişlerdir. Bu çalışma ile hem skuamöz hemde adenokarsinom olan NSCLC dokusunda DUB3/USP17' nin yüksek miktarda eksprese edildiği ancak malign olmayan akciğer dokusunda saptanmadığı gösterilmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde yapılan çalışma sonucunda skuamöz hücreli kanserlerde adenokarsinomlara göre daha yüksek oranda USP17 ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Bu hastalar arasında USP17 pozitif tümörü olan hastaların, USP17 negatif tümörü olan hastalara göre hayatta kalma oranlarının daha düşük ve hastalığın tekrarlama olasılığının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca USP17 pozitifliği uzak bölgelerde hastalık nüksü ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bunların yanında USP17 ekspresyonunun hayatta kalım üzerindeki pozitif prediktif değerini ortaya koymada yetersiz kalmıştır[15][66]. Zhang ve ark.'nın 2016 da yayınladıkları çalışma ile USP17'nin NSCLC tümör dokularında yüksek oranda ifade edildiğini gösterilmiştir. USP17' nin susturulmasının NSCLC hücrelerinin bağımsız olarak büyüme ve invazyon yeteneklerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Bu çalışma ile ilk kez USP17 nin NSCLC tümör oluşum ve invazyonunu matriks metalloproteinaz 3 ve 9' u hedef alarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir[67].

2015'te Zhou ve ark. yaptığı çalışmada; ilk kez epitelyal over kanseri hücre ve dokularında ilk kez DUB3 ekspresyonu değerlendirilmiş ve immunhistokimya yöntemi ile %58,9 hastada saptanmıştır. Normal over dokusunda immunreaktivite çok ya da hiç yok olarak saptanmıştır. Daha da fazlası DUB3 ekspresyonu agresif tümör fenotipi ve kötü prognoz ile yakından ilişkili olarak bulunmuştur. Multivariate analizi sonucunda epitelyal over kanseri hastalarının genel sağkalımı konusunda bağımsız bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Tüm bunlara ek olarak DUB3 ekspresyonundaki artış benign kistlerden, borderline over tümörlerinde ve hatta karsinomlarda görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda; DUB3' ün in vitro olarak susturulması over kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebileceği ve hücre apoptozunu artırabileceği ortaya konmuştur[66]. Zhou ve ark.' nın yaptığı bu çalışmaya benzer olarak McFarlene ve ark. , Pereg ve ark. ve de La Vega ve ark.' da yaptıkları önceki shRNA çalışmalarında DUB3' ün susturulmasının G1-S faz hücre döngüsü ilerlemesini inhibe ederek proliferasyonu azalttığını ve kemotaksiyi inhibe ettiğini bulmuşlardır[14][55][68].

Lavarone ve ark. 1997' de, Bartek ve ark. 2001' yaptıkları çalışmalar ile Cdc25A ekspresyonunun epitelyal over kanseri hücre ve dokularında DUB3 ekspresyonu ile korele olduğunu ortaya koymuştur[69][70].

Tumor protein translationally controlled 1 (Tpt1), translationally controlled tumor protein (TCTP)olarak da bilinen bitkilerden memelilere kadar pek çok canlıda benzer yapıda bulunupve temel işlevleri yansıtan bir proteindir[16][17]. Tpt1 birçok doku ve hücre tarafından eksprese edilmektedir ve Tpt1'in homozigot olarak zarar görmesi hücre için ölümcüldür[18]. Tpt1 üç ayrı parçadan oluşur: β -zincirli çekirdek alanı, esnek döngü alanı ve sarmal alan. Esnek döngü ve sarmal alanlar Tpt1 için spesifiktir[62]. Tpt1 kanser progresyonu ile ilişkilidir ve birçok tümörde yüksek miktarlarda eksprese edilmektedir[19].Q Ma ve ark. kültürlenmiş bir kolon kanseri hücresin dizisinde, Tpt1'in kapatılması hücre proliferasyonu, migrasyonu ve invazyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir[71].İn vivo olarak çıplak farelere kolon kanser hücreleri enjekte edildiğinde; Tpt1 'in kapatılmasının tümör büyümesi ve karaciğer metastazını azalttığı saptanmış[71]. Benzer şekilde Tpt1'in siRNA aracılığı ile oluşturulan downregülasyonu, kaspaz 3ve 8 aktivasyonu ile hücre büyümesi ve gelişmiş apoptozu inhibe ettiği gösterilmiş[19]. Bir başka ilginç gözlem de;tümör gerilemesi durumunda Tpt1 hem mRNA hem de protein seviyelerinde azalma meydana gelmiştir[72]. Mevcut deneysel sonuçlar, Tpt1'in sadece tümör gelişimi ve regresyonunda değil, kemorezistansını da göstermektedir. Bu nedenle Tpt1 kanserin önlenmesi ve tedavisinde üretilecek yeni ilaçların hedefi de olabilir. Tpt1 in son zamanlarda p53 ü negatif olarak etkilediği ve bozunumunu artırdığı ortaya kondu[20]. Yapılan bir başka çalışmada normal ve kanserli akciğer hücre dizileri IHC ile boyama yapılarak karşılaştırılmış. p53 ve Tpt1 arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konmuş. Ayrıca p53 ün; kanser progresyonu ve kemorezistansında rol alan Tpt1 i upregüle ettiği gösterilmiş[63].Chen ve ark. 2015' te yaptıkları Tpt 1' in epitelyal over kanseri hastalarında potansiyel rolünü ve prognostik önemini araştırmışlar. Evre I ve II olan hastalarda Tpt 1 ekspresyonunu daha zayıf ve 5 yıllık hayatta kalma oranlarını daha yüksek olarak bulmuşlar. Tpt1 ekspresyon yüksekliğini kötü prognoz ile ilişkilendirmişler. Ayrıca Tpt 1' i Ki67 ile pozitif korele olarak değerlendirmişler. Sekonder bir onuç olarak da Tpt 1 pozitifliğinin over kanseri hücrelerinde sisplatine duyarlılığı azalttığı saptanmış[73].

Yaptığımız çalışmanın sonucunda daha önceden yapılmış olan çalışmalara benzer olarak USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonlarında artış saptandı. Bu iki biyomarker primer ve metastatik olarak kendi içlerinde değerlendirildiğinde USP 17 için pozitif korelasyon saptandı. Evrelere göre ayırım yapıp değerlendirme tekrarlandığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark izlenmedi. Bu durum gruplardaki örneklem büyüklüklerinin daha önceki çalışmalara göre daha küçük olmasına dayandırıldı.

USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonlarının her evre için ortalama değerleri primer doku ve metastatik doku olarak incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark izlenmedi.

Neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalarda USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonları değerlendirildiğinde neoadjuvan kemoterapi almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemekle birlikte ortalama ekspresyon miktarında düşmeye sebep olduğu gözlemlendi. İstatistiksel fark oluşmaması örneklem grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlandı. Aynı zamanda bu durum Chen ve ark. 2015 [73] yılında yapmış oldukları çalışmada ortaya çıkardıkları Tpt 1 ekspresyonunun sisplatin direnci oluşturduğu görüşü ile farklı düşmektedir.

Çalışma grubundaki hastaların USP 17 ve Tpt 1' in primer dokular üzerindeki ekspresyonları karşılaştırıldığında zayıf korelasyonlu anlamlı fark bulundu. Benzer korelasyon çalışması metastatik dokular üzerindeki ekspresyonu değerlendirmek için yapıldığında da yine zayıf korelasyonlu anlamlı fark vardı.

Hastaların postoperatif izlem süreleri eşit olmaması sebebiyle 5 yıllık survival hesaplamaları yapılamadı.

Ölen hastaların %91,7' sinde yüksek ekspresyon saptanırken, hayatta kalan hastaların %71,5' inde yüksek ekspresyon saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiyor olsa da yüzdesel fark bulundu.

7.SONUÇLAR

USP 17'nin primer ve metastatik dokulardaki ekspresyon oranları incelendiğinde, metastatik dokuda ekspresyon oranı anlamlı yüksek izlendi. Buna karşın TPT1'in primer ve metastatik dokulardaki ekspresyonu benzerdi.

Primer ve metastatik dokulardaki USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonubirbiri ile karşılaştırıldığında Tpt 1 için saptanan yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum Tpt 1' in YDSOK hastalarında USP 17 ' ye göre daha yüksek sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda değerlendirildiğinde USP 17 ve Tpt 1 seviyelerindeki artışı daha ileri çalışmalarıyla metastatik potansiyel açısından bir belirteç olarak düşünülebilir.

Preparatlar evrelere göre incelendiğinde her iki kit arasında bir korelasyon veya istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak bizim çalışmamızda dahil edilen hasta grubunun ileri evre olmasından kaynaklı olabileceği düşünülen bu durum erken evre hastaların da dahil edildiği yeni bir çalışma ile yeniden değerlendirilebilir.

Lenf nodu pozitifliğinin, USP 17 ve Tpt 1 ekspresyonlarına bir etkisi olmadığı görüldü.

Neoadjuvan KT alan hastalarda metastatik doku ekspresyonunun daha düşük olması nedeniyle, Tpt1 neoadjuvan tedaviye yanıt değerlendirmesinde bir belirteç olarak kullanılabilir. Daha yüksek olgu sayısı ile yapılacak çalışmalar ile istatistiksel olarak desteklenebilir.

Tpt 1' in primer doku ve metastatik doku karşılaştırılması yapıldığında istatistiksel olarak bir fark bulunmamasına rağmen Evre 3B ve 3C' de primer dokuya oranla metastatik dokuda Tpt 1 ekspresyonunda yüzdesel azalma görülmüştür. Evre 4' te ise yüzdesel artış saptanmıştır. Bu durum uzak organ metastazı olan over kanserinin daha erken tanı alabilmesi için yardımcı olabilecek bir etken olabilir.

USP17'nin boyama yüzdeleri sağ kalan hastalar ve mortalite görülen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermese de, yüzde değişimi açısından var olan yüksek farklılık oranı; USP17'nin over kanserini agresifliği ve metastaza bağlı mortalite yüzdesi açısından üzerinde daha fazla çalışma yapılabilecek bir belirteç olma özelliği taşıdığını düşündürmektedir.

USP 17 ve Tpt 1' in yüksek dereceli seröz over kanseri hastalarında ekspresyonlarının arttığı ve bu artışın hastaların postoperatif dönemde alacakları tedavinin düzenlenmesinde bunlara yönelik düzenlemelerin yapılması hastaların tedaviye yanıt ve hayatta kalımı açısından önemli sonuçlar doğuracağı öngörülmektedir.

USP 17 ve Tpt 1 biyomarkerları ile ilgili daha kolay uygulanabilir serum seviyelerinin değerlendirilmesini sağlayacak yeni bir test ile hastalığın daha erken tanısı ve tedavisi için yeni çalışmalar yapılabileceği düşünülmektedir.



8.KAYNAKLAR

- [1] R. Siegel and D. Naishadham, "Cancer statistics, 2013," *CA A Cancer J.* vol. 63, no. 1, pp. 11–30, 2013.
- [2] . Lacey JV, Sherman ME. Ovarianneoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed., Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601
- [3] M. Köbel *et al.*, "Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas," *Int. J. Gynecol. Pathol.*, vol. 29, no. 3, pp. 203–211, 2010.
- [4] K. R. Cho and I.-M. Shih, "Ovarian Cancer," *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, vol. 4, no. 1, pp. 287–313, 2009.
- [5] N. Mavaddat *et al.*, "Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 105, no. 11, pp. 812–822, 2013.
- [6] G. C. Jayson, E. C. Kohn, H. C. Kitchener, and J. A. Ledermann, "Ovarian cancer," *Lancet*, vol. 384, no. 9951, pp. 1376–1388, 2014.
- [7] K. I. Nakayama and K. Nakayama, "Ubiquitin ligases: Cell-cycle control and cancer," *Nature Reviews Cancer*, vol. 6, no. 5, pp. 369–381, 2006.
- [8] W. Sippl, V. Collura, and F. Colland, "Ubiquitin-specific proteases as cancer drug targets.," *Future Oncol.*, vol. 7, no. 5, pp. 619–32, 2011.
- [9] M. J. Clague, J. M. Coulson, and S. Urbe, "Cellular functions of the DUBs," *J. Cell Sci.*, vol. 125, no. 2, pp. 277–286, 2012.
- [10] J. M. Fraile, V. Quesada, D. Rodríguez, J. M. P. Freije, and C. López-Otín, "Deubiquitinases in cancer: New functions and therapeutic options," *Oncogene*, vol. 31, no. 19, pp. 2373–2388, 2012.
- [11] D. Komander, M. J. Clague, and S. Urbé, "Breaking the chains: Structure and function of the deubiquitinases," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 10, no. 8, pp.

550–563, 2009.

- [12] J. F. Burrows, C. J. Scott, and J. A. Johnston, “The DUB/USP17 deubiquitinating enzymes: A gene family within a tandemly repeated sequence, is also embedded within the copy number variable Beta-defensin cluster,” *BMC Genomics*, vol. 11, no. 1, 2010.
- [13] M. De La Vega, J. F. Burrows, C. McFarlane, U. Govender, C. J. Scott, and J. A. Johnston, “The deubiquitinating enzyme USP17 blocks N-Ras membrane trafficking and activation but leaves K-Ras unaffected,” *J. Biol. Chem.*, vol. 285, no. 16, pp. 12028–12036, 2010.
- [14] M. De La Vega *et al.*, “The deubiquitinating enzyme USP17 is essential for GTPase subcellular localization and cell motility,” *Nat. Commun.*, vol. 2, no. 1, 2011.
- [15] C. McFarlane *et al.*, “The deubiquitinating enzyme USP17 is associated with non-small cell lung cancer (NSCLC) recurrence and metastasis,” *Oncotarget*, vol. 4, no. 10, pp. 1836–43, 2013.
- [16] F. Brioudes, A.-M. Thierry, P. Chambrier, B. Mollereau, and M. Bendahmane, “Translationally controlled tumor protein is a conserved mitotic growth integrator in animals and plants,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 37, pp. 16384–16389, 2010.
- [17] J. C. Sanchez *et al.*, “Translationally controlled tumor protein: a protein identified in several nontumoral cells including erythrocytes,” *Electrophoresis*, vol. 18, no. 1, pp. 150–5, 1997.
- [18] S. H. Chen *et al.*, “A knockout mouse approach reveals that TCTP functions as an essential factor for cell proliferation and survival in a tissue- or cell type-specific manner,” *Mol Biol Cell*, vol. 18, no. 7, pp. 2525–2532, 2007.
- [19] M. Gnanasekar, S. Thirugnanam, G. Zheng, A. Chen, and K. Ramaswamy, “Gene silencing of translationally controlled tumor protein (TCTP) by siRNA inhibits cell growth and induces apoptosis of human prostate cancer cells,” *Int. J. Oncol.*, vol. 34, no. 5, pp. 1241–1246, 2009.
- [20] S. B. Rho *et al.*, “Anti-apoptotic protein TCTP controls the stability of the tumor suppressor p53,” *FEBS Lett.*, vol. 585, no. 1, pp. 29–35, 2011.

- [21] C. H. Holschneider and J. S. Berek, "Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors.," *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 1, pp. 3–10, 2000.
- [22] A. Haley, "Embryology of the Female Reproductive Tract," in *Springer*, vol. 39, no. 1, 2012, pp. 191–197.
- [23] Clement PB. Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 649-650
- [24] J. Hynninen *et al.*, "FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: Frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread," *Gynecol. Oncol.*, vol. 126, no. 1, pp. 64–68, 2012.
- [25] 2001. Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc. [http://www.apsubiology.org/mwg internal/de5fs23hu73ds/progress?id=6Unf8nPH10](http://www.apsubiology.org/mwg%20internal/de5fs23hu73ds/progress?id=6Unf8nPH10)
- [26] et al Howlader N, "SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD," ... -04-18]. <Http://Seer.Cancer. ...>, vol. 2009, no. April 2012, p. 2013, 2012.
- [27] L. I. K. Ara and T. Genel, *Sağlık istatistikleri yillığı*. 2016
- [28] R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2014 - Siegel - 2014 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library," ... : *a Cancer Journal for Clinicians*. pp. 5–29, 2014.
- [29] F. Salehi, L. Dunfield, K. P. Phillips, D. Krewski, and B. C. Vanderhyden, "Risk factors for ovarian cancer: An overview with emphasis on hormonal factors," *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, vol. 11, no. 3–4, pp. 301–321, 2008.
- [30] S. Kammerman, R. I. Demopoulos, and J. Ross, "Gonadotropin Receptors in Experimentally Induced Ovarian Tumors in Mice," *Cancer Res.*, vol. 37, pp. 2578–2582, 1977.
- [31] D. F. Easton, D. Ford, and D. T. Bishop, "Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.," *Am. J. Hum. Genet.*,

vol. 56, no. 1, pp. 265–271, 1995.

- [32] Gynecologic oncology. In: Schorge J, Schaffer J, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. Williams Gynecology: The McGraw-Hill Companies, 2008.
- [33] The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics. 4th ed. .In: Hurt KJ, Guile MW, Bienstock JL, Fox HE, Wallach EE, editors.: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER business:573-579
- [34] V. W. Chen *et al.*, “Pathology and classification of ovarian tumors,” *Cancer*, vol. 97, no. S10, pp. 2631–2642, 2003.
- [35] Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 22.
- [36] A. HEINTZ *et al.*, “Carcinoma of the Ovary,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 95, no. SUPPL. 1, 2006.
- [37] I. B. Vergote, J. Kærn, V. M. Abeler, E. O. Pettersen, L. N. De Vos, and C. G. Tropé, “Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: Importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 169, no. 1, pp. 40–52, 1993.
- [38] R. Silvestrini *et al.*, “The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in a prospective randomized treatment protocol,” *Cancer*, vol. 82, no. 1, pp. 159–167, 1998.
- [39] W. J. Hoskins, B. N. Bundy, J. T. Thigpen, and G. A. Omura, “The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume Stage III epithelial ovarian cancer: A gynecologic oncology group study,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 47, no. 2, pp. 159–166, 1992.
- [40] M. Canis *et al.*, “Risk of spread of ovarian cancer after laparoscopic surgery,” *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, vol. 13, no. 1, pp. 9–14, 2001.
- [41] M. Oliphant, A. S. Berne, and M. A. Meyers, “Bidirectional spread of disease via the subperitoneal space: The lower abdomen and left pelvis,” *Abdom. Imaging*, vol. 18, no.

- 2, pp. 117–125, 1993.
- [42] K. Olsen and M. Oliphant, “Spread of Ovarian Cancer,” vol. 31, no. 20, pp. 1–6, 2008.
 - [43] B. a Goff, L. Mandel, H. G. Muntz, and C. H. Melancon, “Ovarian carcinoma diagnosis.,” *Cancer*, vol. 89, no. 10, pp. 2068–2075, 2000.
 - [44] Rosenthal AN, Menon U, Jacobs IJ. Screening for ovarian cancer. *Clinical obstetrics and gynecology* 2006;49:433-47
 - [45] R. C. Bast *et al.*, “A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 309, no. 15, pp. 883–887, 1983.
 - [46] K. Huhtinen *et al.*, “Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts,” *Br. J. Cancer*, vol. 100, no. 8, pp. 1315–1319, 2009.
 - [47] M. Schummer *et al.*, “Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas,” *Gene*, vol. 238, no. 2, pp. 375–385, 1999.
 - [48] T. Role, E. Detection, and E. O. Cancer, “Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer.,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 117, no. 3, pp. 742–6, 2011.
 - [49] K. Matsuo *et al.*, “Estrogen receptor expression and increased risk of lymphovascular space invasion in high-grade serous ovarian carcinoma,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 133, no. 3, pp. 473–479, 2014.
 - [50] R. J. Kurman, “Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma,” *Ann. Oncol.*, vol. 24, no. SUPPL.10, 2013.
 - [51] A. D’Andréa and D. Pellman, “Deubiquitinating enzymes: A new class of biological regulators,” *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 33, no. 5, pp. 337–352, 1998.
 - [52] K. H. Baek, “Conjugation and deconjugation of ubiquitin regulating the destiny of proteins,” *Experimental and Molecular Medicine*, vol. 35, no. 1, pp. 1–7, 2003.

- [53] K. H. Baek, M. A. Mondoux, R. Jaster, E. Fire-Levin, and A. D. D'Andrea, "DUB-2A, a new member of the DUB subfamily of hematopoietic deubiquitinating enzymes," *Blood*, vol. 98, no. 3, pp. 636–642, 2001.
- [54] J. F. Burrows, M. J. McGrattan, A. Rascole, M. Humbert, K. H. Baek, and J. A. Johnston, "DUB-3, A Cytokine-inducible Deubiquitinating Enzyme That Blocks Proliferation," *J. Biol. Chem.*, vol. 279, no. 14, pp. 13993–14000, 2004.
- [55] C. McFarlane *et al.*, "The deubiquitinating enzyme USP17 is highly expressed in tumor biopsies, is cell cycle regulated, and is required for G1-S progression," *Cancer Res.*, vol. 70, no. 8, pp. 3329–3339, 2010.
- [56] R. Yenofsky, I. Bergmann, and G. Brawerman, "Messenger RNA species partially in a repressed state in mouse sarcoma ascites cells.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 79, no. 19, pp. 5876–80, 1982.
- [57] F. Arcuri *et al.*, "Translationally controlled tumor protein (TCTP) in the human prostate and prostate cancer cells: Expression, distribution, and calcium binding activity," *Prostate*, vol. 60, no. 2, pp. 130–140, 2004.
- [58] F. Bazile, A. Pascal, I. Arnal, C. Le Clainche, F. Chesne, and J. Z. Kubiak, "Complex relationship between TCTP, microtubules and actin microfilaments regulates cell shape in normal and cancer cells," *Carcinogenesis*, vol. 30, no. 4, pp. 555–565, 2009.
- [59] J. Zhang *et al.*, "Role of the translationally controlled tumor protein in DNA damage sensing and repair," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 109, no. 16, pp. E926–E933, 2012.
- [60] M. Lucibello *et al.*, "TCTP is a critical survival factor that protects cancer cells from oxidative stress-induced cell-death," *Exp. Cell Res.*, vol. 317, no. 17, pp. 2479–2489, 2011.
- [61] M. J. Koziol and J. B. Gurdon, "TCTP in development and cancer," *Biochemistry Research International*. 2012.
- [62] M. Kim, Y. Jung, K. Lee, and C. Kim, "Identification of the Calcium Binding Sites in Translationally Controlled Tumor Protein," *Arch. Pharm. Res.*, vol. 23, no. 6, pp. 633–636, 2000.

- [63] W. Chen *et al.*, “Tumor protein translationally controlled 1 is a p53 target gene that promotes cell survival,” *Cell Cycle*, vol. 12, no. 14, pp. 2321–2328, 2013.
- [64] M. S. Song *et al.*, “The deubiquitylation and localization of PTEN are regulated by a HAUSP-PML network,” *Nature*, vol. 455, no. 7214, pp. 813–817, 2008.
- [65] J. Yuan, K. Luo, L. Zhang, J. C. Cheville, and Z. Lou, “USP10 Regulates p53 Localization and Stability by Deubiquitinating p53,” *Cell*, vol. 140, no. 3, pp. 384–396, 2010.
- [66] B. Zhou, B. Shu, T. Xi, N. Su, and J. Liu, “Dub3 expression correlates with tumor progression and poor prognosis in human epithelial ovarian cancer,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 70, no. C, pp. 84–89, 2015.
- [67] S. Zhang, J. Yuan, and R. Zheng, “Suppression of Ubiquitin-Specific Peptidase 17 (USP17) Inhibits Tumorigenesis and Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer Cells,” *Oncol. Res. Featur. Preclin. Clin. Cancer Ther.*, vol. 24, no. 4, pp. 263–269, 2016.
- [68] Y. Pereg *et al.*, “Ubiquitin hydrolase Dub3 promotes oncogenic transformation by stabilizing Cdc25A,” *Nat. Cell Biol.*, vol. 12, no. 4, pp. 400–406, 2010.
- [69] A. Iavarone and J. Massagué, “Repression of the CDK activator Cdc25A and cell-cycle arrest by cytokine TGF- β in cells lacking the CDK inhibitor p15,” *Nature*, vol. 387, no. 6631, pp. 417–422, 1997.
- [70] J. Bartek and J. Lukas, “Mammalian G1- and S-phase checkpoints in response to DNA damage,” *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 13, no. 6, pp. 738–747, 2001.
- [71] Q. Ma *et al.*, “The role of translationally controlled tumor protein in tumor growth and metastasis of colon adenocarcinoma cells,” *J. Proteome Res.*, vol. 9, no. 1, pp. 40–49, 2010.
- [72] A. Telerman and R. Amson, “The molecular programme of tumour reversion: The steps beyond malignant transformation,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, no. 3, pp. 206–216, 2009.
- [73] C. Chen *et al.*, “Expression and clinical role of TCTP in epithelial ovarian cancer,” *J. Mol. Histol.*, vol. 46, no. 2, pp. 145–156, 2015.

9.EKLER

OLGU RAPOR FORMU

TARİH:

ÇALIMANIN ADI: *Yüksek Dereceli SerozOver Kanseri nedeniyle opere olan hastaların primer tümör dokusu ve metastatik doku üzerinde USP17 ve TPT 1 ekspresyonlarının değerlendirilerek uzak metastaz ile olan ilişkisinin ortaya konması*

OLGU NUMARASI:

HASTA NO:

HASTA ADI VE SOYADI:

YAŞ:

EVRE:

USP 17 POZİTİFLİĞİ

PRİMER DOKU:

METASTATİK ODAK

TPT1 POZİTİFLİĞİ

PRİMER DOKU:

METASTATİK ODAK