

NORMAL, HİPERPLASTİK VE NEOPLASTİK ENDOMETRİYUM DOKUSUNDA CYCLIN-E VE CASPASE-3 EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ

Dr. Elif Çınar¹, Dr. Tayfun Güngör¹, Dr. Kamil Müftüoğlu², Dr. Mustafa Özat¹,
Dr. Özlem Altinkaya¹, Dr. Melike Doğanay¹, Dr. Ömer Lütfi Tapırsız¹,
Dr. Ümit Bilge¹, Dr. Leyla Mollamahmutoğlu¹

ÖZET

Giriş: Hücre proliferasyonu ve apoptozisteki anormalliklerin endometrial neoplazi oluşumu ve progresyonuna katkı sağladığı ileri sürülmektedir. Bu çalışma; hücre döngüsünde önemli rolü olan cyclin-E ve önemli bir apoptozis markeri olan caspase-3 düzeylerinin immünohistokimyasal olarak normal, hiperplastik ve neoplastik endometrium doku örneklerinde ekspresyonunu belirlemek ve bu markerların klinik önemini daha iyi kavramak amacıyla yapılmıştır.

Materyal Metod: Hastanemizde myoma uteri nedeniyle histerektomi uygulanıp patolojide normal endometrium olarak değerlendirilmiş 23 hasta, menometroraji ön tanısıyla probe küretaj uygulanıp patolojide atipisiz basit hiperplazi olarak değerlendirilmiş 19 hasta ve endometrial adenokarsinom ön tanısıyla opere edilip patolojide bu tanuları onaylanan 23 hasta olmak üzere toplam 65 hastanın doku örnekleri cyclin-E ve caspase-3 ekspresyonu yoğunluk ve yaygınlığı açısından immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Sonuçlar: Cyclin-E yoğunluğu normal endometrium dokusundan hiperplazi ve kanser dokusuna doğru anlamlı olarak artmıştı. Yaygınlık açısından ise cyclin-E ekspresyonu neoplastik dokuda hiperplastik ve normal endometriuma göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Normal ve hiperplastik endometrium arasında fark yoktu. Caspase-3 yoğunluğu açısından her 3 grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Yaygınlık açısından neoplastik dokuda caspase-3 diğer iki gruba göre daha fazla ifade edilmişti, bununla beraber normal endometrium dokusunda caspase-3 yaygınlığı hiperplastik endometriuma göre daha fazlaydı.

Tartışma: Cyclin-E; endometrium kanseri oluşumu ve/veya progresyonuyla, hem yoğunluk hem de yaygınlık açısından ilişkili bir marker olarak nitelendirilebilir. Caspase-3 yoğunluğunda her 3 grup arasında fark bulunamamasına rağmen, neoplastik endometriumdaki yaygın caspase-3 boyanma oranı, caspase-3 bağımlı apoptotik yolğun endometrial doku regülasyonu ile ilişkili olduğunu ve endometrial neoplazi gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Cyclin-E, caspase-3, endometrial neoplazi.

ABSTRACT

Objective: Abnormalities in the control of cell proliferation and apoptosis have been suggested to contribute to the development and progression of endometrial neoplasia. The present study aimed to investigate the immunohistochemical expression of cyclin-E (cell-cycle regulatory protein) and caspase-3 (apoptosis-related protein) in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium.

Methods: Paraffin-embedded specimens from normal endometrium (n=23), simple endometrial hyperplasia without atypia (n=19) and endometrial adenocarcinoma (n=23) were stained immuno-histochemically for both intensity and distribution of cyclin-E and caspase-3. Differences in expression between the tissues were analyzed.

Results: Results: Intensity of cyclin-E gradually increased from normal through hyperplasia to carcinoma (p=0.040 hyperplastic versus normal endometrium, p=0.006 hyperplastic versus neoplastic endometrium, p<0.001 normal versus neoplastic endometrium). Distribution of cyclin-E significantly increased in neoplastic endometrium compared to normal and hyperplastic endometrium (p=0.002) whereas there was no significant difference between normal and hyperplastic endometrium. No significant difference was determined in all three groups for caspase-3 intensity. Neoplastic endometrium showed significantly higher diffuse expression than normal and hyperplastic endometrium (p=0.041 and p<0.001 respectively). However, distribution of caspase-3 in normal endometrium was significantly higher than that in hyperplastic endometrium (p<0.001).

Conclusions: Cyclin-E is associated with carcinogenesis and disease development and/or progression in endometrial carcinoma with regard to diffusiveness and intensity. Despite the similar expression ratios between three groups in caspase-3 intensity, higher diffuse staining in carcinomatous endometrium may indicate that caspase-3 related apoptotic pathway is also involved in the regulation of endometrial tissue and promotes the development of endometrial neoplasia.

Key Words: Cyclin-E, caspase-3, endometrial neoplasia.

Geliş tarihi: 04/01/2010

Kabul tarihi: 18/01/2010

¹Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü ANKARA

²Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü ANKARA

İletişim: Dr. Tayfun Güngör

Akay Caddesi No:21/10 Bakanlıklar/ANKARA

E-posta: altinkayaozlem@yahoo.com

Giriş

Endometriyum adenokarsinomu, kadın genital sisteminde en sık görülen kanserdir ve bu göreceli sıklığına rağmen kanser oluşumu ve progresyonuna katkıda bulunan moleküler olaylar tam olarak anlaşılamamıştır. Menstrüel siklus boyunca normal endometriyum hormon bağımlı değişikliklere maruz kalmaktadır. Endometriyal hiperplazi ve kanserde bu sıkı kontrol mekanizmasının bozulmasıyla beraber, bir takım seri değişiklikler başlamakta ve malign fenotipe doğru bir ilerleme olmaktadır (1). Bu değişiklikler hücre siklusu düzenleyici moleküllerinin kontrol dışı çalışmaya başlamasını ve apoptotik yollardaki anormallikleri içerir.

Normal hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Bu fazlar bir takım kontrol noktalarından koordine edilir. Cyclin ailesi hücre döngüsünün düzenlenmesinde gerekli olan proteinlerdir ve cyclin bağımlı kinazları (cbk) aktive ederler. Spesifik cyclin-cbk kompleksleri döngünün her fazı için gereklidir. Cyclin-E, 395 aminoasit içeren bir proteindir ve 19q12 kromozom lokusundan kodlanır. G1-S fazı için düzenleyicidir ve cbk 2 ile birlikte doğru DNA replikasyonu için gereklidir. Cyclin-E normal hücrelerin proliferasyonunda rol oynasa da neoplazilerdeki fazla ekspresyonu ilgi çekmektedir. Bunun nedeni cyclin-E'nin fazla ekspresyonunun hücre döngüsünün G1-S fazını hızlandırmasıdır (2).

Caspase'lar apoptozis, nekroz ve inflamasyonda önemli rol oynayan sistein proteaz ailesidir. Caspase-3 neredeyse bütün hücrelerde inaktif zimojen halinde bulunan bir sistein proteazdır ve apoptotik durumlarda aktive olur. Yaygın olarak eksprese edilmesine rağmen, bazı hücre gruplarında, doku özelliğine göre caspase-3 immünoaktivitesinde çarpıcı farklılıklar bulunmaktadır (3). Çeşitli tümörlerde fazla eksprese edildiğine dair yayınlar vardır (4-5) ve bu fazla eksprese edilme durumu diğer apoptotik proteinlerle koreledir (6-8). Yüksek seviyelerde bazı neoplazmlarda prognostik ve teröpatik önemi olduğu rapor edilmiştir (9).

Bu çalışma; hücre döngüsünde önemli rolü olan cyclin-E ve önemli bir apoptozis markerı olan caspase-3 düzeylerinin immünohistokimyasal olarak normal, hiperplastik ve neoplastik endometrium doku örneklerinde ekspresyonunu belirlemek ve bu mar-

kerların klinik önemini daha iyi kavramak amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylanmıştır. Hastanemizde myoma uteri nedeniyle histerektomi uygulanıp patolojide normal endometrium olarak değerlendirilmiş 23 hasta, menometroraji ön tanısıyla probe küretaj uygulanıp patolojide atipisiz basit hiperplazi olarak değerlendirilmiş 19 hasta ve endometriyal adenokarsinom ön tanısıyla opere edilip patolojide bu tanıları onaylanan 23 hasta olmak üzere toplam 65 hastanın doku örnekleri cyclin-E ve caspase-3 ekspresyonu yoğunluk ve yaygınlık açısından immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Tüm endometriyum adenokarsinomu tanısı alan hastalara, peritoneal yıkama, total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, appendektomi, omentektomi ve bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomiye içeren evreleme cerrahisi uygulanmıştır. Evreleme, Uluslar arası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'ya göre yapılmıştır (10). Endometriyal hiperplazilerin patolojik olarak sınıflandırılmasında ve tanımlanmasında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslar arası jinekolojik patolojiler birliği (ISGP) tarafından kabul edilmiş olan sınıflandırma kullanılmıştır. Tüm endometriyum kanseri hastaları evre 1 ve tüm hiperplastik endometriyum dokuları basit atipisiz hiperplazi olarak değerlendirilmiştir.

Bütün endometriyal örnekler, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak aynı patolog tarafından değerlendirilmiştir. Tespit edilen doku patoloji biriminde rutin makroskopik incelemeyi takiben, parafin takip protokolünü uygulayan "Shandon Excalisor" tam otomatik doku takip cihazı ile parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan 5 mikron kesitler alınarak histopatolojik değerlendirme için deparafinizasyon ve hematoksilin-eozin (HE) boyaması yapılmıştır. Rutin histopatolojik incelemeleri yapılan preparatlar daha sonra peroksidaz metoduyla (DAKO, Danimarka) immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Cyclin-E ve caspase-3 immünoaktivitesi pozitif boyanan tümör hücreleri (yaygınlık) açısından 4 derece ile skorlandı: 0-10%(1), %10-50 (2), %50-75 (3) ve %75-

100 (4). Boyanma yoğunluğu için yine 4 dereceli skora sistemi kullanıldı: immünohistokimyasal boyanma yok (0), fokal zayıf boyanma (1+), diffüz zayıf boyanma (2+), diffüz kuvvetli boyanma (3+). Her bir vaka için, yaygınlık ve yoğunluk değerlerinin çarpımı ile elde edilen skor değerleri (Remmele skoru (0-12)) hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Gruplar arasında cyclin-E ve caspase-3 şiddet ve yaygınlık skorları yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan grup ya da grupları tespit etmek amacıyla Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. p değerinin 0.05 ten küçük çıkması anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Gruplar arasında cyclin-E yoğunluk düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Karsinom grubunun median cyclin-E yoğunluğu hem hiperplazi hem de normal gruplarına göre daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla; p=0.006 ve p<0.001 olarak saptandı). Ayrıca, normal grubun median cyclin-E yoğunluğu hiperplazik gruba göre daha düşük idi (p=0.040). Karsinom grubunun median cyclin-E yaygınlığı hem hiperplazi hem de normal gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla p=0.002 ve p=0.002 olarak saptandı). Hi-

perplazi ve normal grupları arasında median cyclin-E yaygınlığı benzer bulundu (p=0.111).

Gruplar arasında median caspase-3 yoğunluk düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0.410). Karsinom grubunun median caspase-3 yaygınlığı hem hiperplazi hem de normal gruplarına göre daha yüksek idi (p değerleri sırasıyla p<0.001 ve p=0.041 olarak saptandı). Bununla birlikte, normal grubun, median caspase-3 yaygınlığı hiperplazi grubuna göre daha yüksek idi (p<0.001).

Cyclin-E ve caspase-3 ekspresyonlarına ait immünohistokimyasal bulgular Tablo1 ve 2'de görülmektedir. Protein ekspresyonlarının median değerleri ve Remmele skorları da Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Hücre proliferasyonundaki ve apoptozis mekanizmalarındaki bozuklukların neoplastik transformasyon ve tümör büyümesine katkı sağladığı bilinmektedir. Endometriyumda, endometriyal adenokanser olan bazı vakaların endometriyal hiperplazi zemininde geliştiği bildirilmiştir (11). Normal, hiperplastik ve neoplastik endometriyum dokusunda cyclin-E ve caspase-3 ekspresyonunun immünohistokimyasal analizi konusundaki çalışmalar çok nadirdir. Bu çalışmada hücre döngüsü düzenleyici proteini olan cyclin-E ve apoptoz ile ilişkili protein olan caspase-3 için spesifik antikolar kullanılarak, bu proteinlerin normal, hiperplastik ve neoplastik endometriyum dokusundaki ekspresyonları immünohistokimyasal olarak analiz edilmiştir.

Tablo 1—Cyclin-E için İmmünohistokimyasal Bulgular

		Normal Endometrium (n=23)	Hiperplastik Endometrium (n=19)	Neoplastik Endometrium (n=23)	p
Yaygınlık	1 (0-10%)	2 (8.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.111 ^a
	2 (10-50%)	11 (47.8%)	7 (36.8%)	1 (4.3%)	0.002 ^b
	3 (50-75%)	8 (34.8%)	8 (42.1%)	8 (34.8%)	0.002 ^c
	4(75-100%)	2 (8.7%)	4 (21.1%)	14 (60.9%)	
Yoğunluk	1+ (zayıf)	11 (47.8%)	5 (26.3%)	1 (4.3%)	0.040 ^a
	2+(orta)	12 (52.2%)	10 (52.6%)	9 (39.1%)	<0.001 ^b
	3+ (güçlü)	0 (0%)	4 (21.1%)	13 (56.5%)	0.006 ^c

^anormal ve hiperplastik grupların karşılaştırması

^bNormal ve neoplastik grupların karşılaştırması

^chiperplastik ve neoplastik grupların karşılaştırması

Tablo 2—Caspase-3 için İmmünohistokimyasal Bulgular

		Normal Endometrium (n=23)	Hiperplastik Endometrium (n=19)	Neoplastik Endometrium (n=23)	p
Yaygınlık	1 (0-10%)	0 (0%)	2 (10.5%)	0 (0%)	<0.001 ^a
	2 (10-50%)	5 (21.7%)	14 (73.7%)	4 (17.4%)	0.041 ^b
	3 (50-75%)	13 (56.5%)	3 (15.8%)	4 (17.4%)	<0.001 ^c
	4(75-100%)	5 (21.7%)	0 (0%)	15 (65.2%)	
Yoğunluk	1+ (zayıf)	7 (30.4%)	3 (15.8%)	5 (21.7%)	0.410
	2+(orta)	11 (47.8)	10 (52.6%)	9 (39.1%)	
	3+ (güçlü)	5 (21.7%)	6 (31.6%)	9 (39.1%)	

^anormal ve hiperplastik grupların karşılaştırması

^bnormal ve neoplastik grupların karşılaştırması

^chiperplastik ve neoplastik grupların karşılaştırması

Tablo 3—Caspase-3 için İmmünohistokimyasal Bulgular

Değişkenler	Normal Endometrium	Hiperplastik Endometrium	Neoplastik Endometrium	p
Caspase-3 (yaygınlık)	3 (2-4) ^b	2 (1-3)	4 (2-4) ^{bc}	<0.001
Cyclin E (yaygınlık)	2 (1-4)	3 (2-4)	4 (2-4) ^{bc}	<0.001
Caspase-3 (yoğunluk)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.410
Cyclin E (yoğunluk)	2 (1-2)	2 (1-3) ^c	3 (1-3) ^{bc}	<0.001
Caspase-3 Remmele skoru	6 (3-9)	4 (2-6)	8 (2-12) ^{bc}	0.005
Cyclin E Remmele skoru	4 (1-8)	6 (2-12) ^c	12 (2-12) ^{bc}	<0.001

^aKruskal Wallis testi

^bHiperplastik endometrium ile anlamlı fark

^cNormal endometrium ile anlamlı fark

Cyclin-E, 395 aminoasitten oluşan, kromozom 19q12 üzerinde lokalize, cbk-2 ile kompleks oluşturarak hücre döngüsünün G1-S fazı için düzenleyici görevi olan ve etkili DNA replikasyonu için gerekli olan bir proteindir (2). Milde-Langosch ve ark. (12) cyclin-E'nin endometriyum adenokanseri dokusunda normal endometriyumdan daha fazla eksprese edildiğini bildirmişlerdir fakat, çalışmalarında endometriyal hiperplazi grubuna yer vermemişlerdir. Ayrıca, 28 endometrioid adenokanser vakasıyla yaptıkları çalış-

mada tümör grade'i arttıkça cyclin-E ekspresyonunun da arttığını göstermişlerdir. Kato ve ark. (13) endometriyal karsinogeneze katkısını araştırmak için cyclin-E ekspresyonunu normal, hiperplastik ve neoplastik endometriyum dokusunda incelemişler ve cyclin-E'nin normal endometriyumda ve tüm hiperplazi tiplerinde adenokansere göre anlamlı olarak daha az eksprese edildiğini bulmuşlardır. Buna ek olarak, adenokanserler içinde histolojik grade arttıkça cyclin-E'nin daha fazla eksprese edildiğini rapor et-

mişlerdir. Endometriyal adenokanserde, cyclin E-cbk kompleksinin karsinogenezle ve hastalık progresyonuyla ilişkili olduğunu ve cyclin-E'nin endometriyum kanserinde prognostik indikatör olabileceğini ifade etmişlerdir. Oshita ve ark. (14) postmenopozal endometriyum kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada endometriyum kanserli dokularda normal endometriyuma göre anlamlı olarak yüksek düzeylerde cyclin-E boyanması gözlemlemişlerdir. Mitselau ve ark. (15) endometriyum kanserli dokularda %39.1 oranında pozitif cyclin-E immünoaktivitesi gözlemlemişlerdir ve çalışmanın sonuçları histolojik grade ile cyclin-E ekspresyonu arasında anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Ayrıca, Horree ve ark. (16) cyclin-E'nin geç dönem karsinogenezdeki önemini açıklayarak, hiperplaziden kansere doğru gittikçe daha fazla eksprese edildiğini göstermişlerdir. Yine bir başka çalışmada Horree ve ark. (17) hücre döngüsü regülatör proteinlerinin endometriyum kanseri vakalarında tümörün merkez kısmında ve invazif sınırında nasıl eksprese edildiklerini araştırmışlar; cyclin-E'nin infiltratif sınırlarda hücre proliferasyonunun arttığı bölgelerde, tümörün merkezine oranla daha güçlü eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Buna karşın, Ito ve ark. (18) 39 endometriyum kanseri vakası ile yaptıkları çalışmada, cyclin-e ekspresyonu ile histolojik grade ve hastalığın evresi arasında korelasyon bulamamışlardır.

Genel olarak, literatürdeki yayınların çoğunun belirttiği üzere; cyclin-E, endometriyum kanseri proliferasyonunda ve azalmış diferansiasyonda rol alan önemli bir hücre döngüsü proteindir, dolayısıyla endometriyumun neoplaziye doğru progresyonunda önemli bir biyolojik davranış indikatörü olarak düşünülebilir. Benzer olarak bu çalışmanın verileri de göstermiştir ki, cyclin-E hem yoğunluk hem de yaygınlık açısından karsinogenez, hastalık oluşumu ve/veya progresyonu ile ilişkilidir. Çalışmadaki vaka sayısı az olmasına, kanser grubunun hepsinin evre 1 olmasına ve hiperplazilerin hepsinin basit atipisiz hiperplazi olmasına rağmen, hem yaygınlık hem de yoğunluk bakımından kanser grubunda hiperplazi ve normal gruba göre anlamlı olarak daha yüksek düzeyde cyclin-E ekspresyonu izlenmiştir.

Apoptozis ana yolağı bir grup proteolitik enzim tarafından yürütülür. Caspase'lar bir çok yapısal ve regülatör proteinleri parçalayarak, DNA'nin parçala-

ra ayrılmasına ve hücre iskeletinin bozulmasına yol açarlar (9). İnsanlarda caspase ailesi üyeleri arasında caspase-3, apoptozis ile ilişkisi en iyi tanımlanmış proteindir. Caspase-3 neredeyse tüm hücrelerde bulunan ve apoptotik durumlarda aktive olan bir sistemin proteazdır. Caspase-3 düzeylerinin, apoptotik uyarılara karşı hücre duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Peiro ve ark. (8) basit hiperplaziden kompleks hiperplaziye ve karsinomaya doğru, hücre proliferasyonu düzensizleşmesinde ve apoptoziste caspase-3'ün rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Yaptıkları çalışmada hiperplastik endometriyumdan karsinoma doğru, caspase-3 ekspresyonunun progresif olarak arttığını ve caspase-3'ün endometrioid tümörlerde non-endometrioid tümörlere göre daha fazla eksprese edildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, yüksek caspase-3 seviyelerinin daha kısa sağ kalım ile korele olduğunu bulmuşlardır. Atasoy ve ark. (9) basit hiperplazilere göre karsinomlarda daha yüksek düzeylerde caspase-3 eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Buna karşılık Di Paola ve ark. (19) normal ve patolojik endometriyum dokuları arasında caspase-3 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulamamışlardır. Bu çalışmadan elde edilen verilerde de caspase-3 boyanma yoğunluğu açısından her 3 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yine de, neoplastik endometriyumda normal ve hiperplastik endometriyuma göre anlamlı olarak daha yaygın boyanma izlenmiştir. Bu durum, caspase-3 bağımlı apoptotik yolağın, endometriyal dokudaki apoptozis regülasyonunda önemli bir yeri olduğunu ve neoplazi oluşumunu teşvik ettiğini göstermektedir. Bununla beraber, caspase-3 yaygınlığı normal endometriyumda hiperplastik gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi. Bu beklenmedik farklılık da, bu sonucun öncelikle tüm hiperplazi vakalarının basit atipisiz hiperplazi olması nedeniyle olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, protein down-regülasyonu olmasına rağmen, enzimatik olarak caspase-8 ve/veya caspase-9 tarafından over-aktive edilebilir.

Tüm kanser vakaları evre 1 endometrioid adenokanser ve tüm hiperplazi vakaları basit atipisiz hiperplazi olmasına rağmen, bu çalışmada normal endometriyuma göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, kesin yargılara ulaşabilmek için vaka sayısı az olsa da cyclin-E ve caspase-3 endometrioid adenokanser oluşumunda önemli

rol oynamaktadırlar. Bu biyokimyasal yollarda yer alan diğer proteinleri de kapsayan, daha geniş popülasyonlarda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ioachin E. Immunohistochemical tumour markers in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(4): 363-71.
2. Kato N, Watanabe J, Jobo T et al. Immunohistochemical expression of cyclin E in endometrial adenocarcinoma (endometrioid type) and its clinicopathological significance. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(4):222-6.
3. Krajewska M, Wang HG, Krajewski S et al. Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of expression of CPP32 (Caspase-3), a cell death protease. *Cancer Res.* 1997;57(8):1605-13.
4. Krajewski S, Gascoyne RD, Zapata JM et al. Immunolocalization of the ICE/Ced-3-family protease, CPP32 (Caspase-3), in non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukemias, and reactive lymph nodes. *Blood.* 1997;89(10):3817-25.
5. Vakkala M, Pääkkö P, Soini Y. Expression of caspases 3, 6 and 8 is increased in parallel with apoptosis and histological aggressiveness of the breast lesion. *Br J Cancer.* 1999;81(4):592-9.
6. Virkajärvi N, Pääkkö P, Soini Y. Apoptotic index and apoptosis influencing proteins bcl-2, mcl-1, bax and caspases 3, 6 and 8 in pancreatic carcinoma. *Histopathology.* 1998;33(5):432-9.
7. Crowe DL, Boardman ML, Fong KS. Anti-Fas antibody differentially regulates apoptosis in Fas ligand resistant carcinoma lines via the caspase 3 family of cell death proteases but independently of bcl2 expression. *Anticancer Res.* 1998;18(5A):3163-70.
8. Peiró G, Diebold J, Baretton GB, Kimmig R, Löhns U. Cellular apoptosis susceptibility gene expression in endometrial carcinoma: correlation with Bcl-2, Bax, and caspase-3 expression and outcome. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(4):359-67.
9. Atasoy P, Bozdoğan , Erekuş S, Bozdoğan N, Bayram M. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecol Oncol.* 2003;91(2):309-17.
10. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70(2):209-62.
11. Ohkawara S, Jobo T, Sato R, Kuramoto H. Comparison of endometrial carcinoma coexisting with and without endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(6):573-7.
12. Milde-Langosch K, Bamberger AM, Goemann C et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins in endometrial carcinomas: correlations with hormone receptor status and clinicopathologic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127(9):537-44.
13. Kato N, Watanabe J, Jobo T et al. Immunohistochemical expression of cyclin E in endometrial adenocarcinoma (endometrioid type) and its clinicopathological significance. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003;129(4):222-6.
14. Oshita T, Shigemasa K, Nagai N, Ohama K. p27, cyclin E, and CDK2 expression in normal and cancerous endometrium. *Int J Oncol.* 2002;21(4):737-43.
15. Mitselou A, Ioachim E, Zagorianakou N, Kitsiou E, Vougiouklakis T, Agnantis NJ. Expression of the cell-cycle regulatory proteins (cyclins D1 and E) in endometrial carcinomas: correlations with hormone receptor status, proliferating indices, tumor suppressor gene products (p53, pRb), and clinicopathological parameters. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(6):719-24.
16. Horrée N, van Diest PJ, van der Groep P, Sie-Go DM, Heintz AP. Progressive derailment of cell cycle regulators in endometrial carcinogenesis. *J Clin Pathol.* 2008;61(1):36-42.
17. Horrée N, van Diest PJ, Sie-Go DM, Heintz AP. The invasive front in endometrial carcinoma: higher proliferation and associated derailment of cell cycle regulators. *Hum Pathol.* 2007;38(8):1232-8.
18. Ito K, Sasano H, Yoshida Y, Sato S, Yajima A. Immunohistochemical study of cyclins D and E and cyclin dependent kinase (cdk) 2 and 4 in human endometrial carcinoma. *Anticancer Res.* 1998;18(3A):1661-4.
19. Di Paola M, Loverro G, Caringella AM, Cormioselvaggi GL. Receptorial and mitochondrial apoptotic pathways in normal and neoplastic human endometrium. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(3):523-8.