

Endometriyumun Benign, Premalign ve Malign Lezyonlarında Glut-1 ile Ki-67'nin Ayırıcı Tanıdaki Yeri

Adile Ferda DAĞLI^a, Mehmet Reşat ÖZERCAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Endometriyum karsinomu, kadınlarda görülen karsinomlar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Bu nedenle endometriyumun premalign lezyonlarının erken tanısı üzerinde önemle durulmakta ve risk faktörleri ile prognozu etkileyen faktörler belirlenmeye çalışılmaktadır. Çalışmamızda GLUT-1 ve Ki-67 immünohistokimyasal belirleyicilerin, endometriyumun benign, premalign ve malign lezyonlarını ayırmadaki önemini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında tanı almış 20 proliferasyon fazı, 20 sekresyon fazı, 20 basit hiperplazi, 20 kompleks hiperplazi ve 20 endometrioid karsinom olmak üzere toplam 100 olguya immünohistokimyasal yöntemle GLUT-1 ve Ki-67 uygulandı. GLUT-1 için plasenta ve Ki-67 için tonsil dokusuna ait örnekler pozitif kontrol olarak kullanıldı. GLUT-1 ile membranöz boyanma ve Ki-67 ile nükleer boyanma gösteren hücreler pozitif olarak değerlendirildi.

Bulgular: GLUT-1 boyanmasında şiddet ve yaygınlığın, proliferasyon fazı, sekresyon fazı ve hiperplazilere göre endometrioid karsinomda belirgin artış gösterdiği belirlendi. Ayrıca Ki-67 proliferasyon indeksinin (PI) de aynı şekilde, proliferasyon fazı (32.90±7.16), sekresyon fazı (16.64±9.01), basit hiperplazi (32.28±5.60) ve kompleks hiperplaziye (35.65±4.33) göre endometrioid karsinomda (47.96±5.84) belirgin artış gösterdiği saptandı. Aynı olgularda GLUT-1 pozitifliği ve Ki-67 PI arasındaki ilişki de anlamlı bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak endometriyumun benign lezyonları ile premalign ve malign lezyonlarının ayırımında GLUT-1 pozitifliğinin ve Ki-67 PI'nin yardımcı olacağı kanısına varıldı. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Endometriyum, GLUT-1, Ki-67

ABSTRACT

Value of GLUT-1 and Ki-67 in Differential Diagnosis in Benign, Premalign and Malign Lesions of Endometrium

Objectives: Endometrial carcinoma is the fourth most frequently diagnosed cancer in women. For this reason, the early diagnosis of premalignant lesion of endometrium is very important and it is tried to determine the risk and prognostic factors. The objective of this study was to determine relationship between immunohistochemical markers such as GLUT-1, Ki-67 and benign, premalign, malign lesions of endometrium.

Materials and Methods: A total of 100 specimens were retrieved from the archives of the Pathology Department, Fırat Medical Center of Fırat University. These specimens were containing: 20 proliferative endometrium, 20 secretory endometrium, 20 simple hyperplasia, 20 complex hyperplasia, 20 endometrioid carcinoma. All specimens were stained immunohistochemically with GLUT-1 and Ki-67. Placenta and tonsil tissue was used as positive control specimen for GLUT-1 and Ki-67 respectively. Cells were considered positive only when cytoplasmic staining by GLUT-1 and nuclear staining by Ki-67 was observed.

Results: Intensity of GLUT-1 staining shows progresively more staining in endometrioid carcinoma as compared to proliferative endometrium, secretory endometrium and hyperplasia. Mean Ki-67 values were also higher in cases with endometrioid carcinoma (47.96±5.84) compared with those cases with proliferative endometrium (32.90±7.16), secretory endometrium (16.64±9.01), simple hyperplasia (32.28±5.60), complex hyperplasia (35.65±4.33). The relationships between GLUT-1 positivity and Ki-67 PI were found meaningful in similar cases.

Conclusion: As in a conclusion, GLUT-1 immunostaining and Ki-67 PI may be useful in distinguishing benign lesions from premalign and malign lesion. ©2006, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Endometriyum, GLUT-1, Ki-67

Endometriyum karsinomu, endometriyumun primer malign epitelyal tümörü olup gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir (1). Östrojen bağımlı ve genellikle, öncesinde var olan hiperplazi zemininde gelişen karsinomlar olguların %80-85'ini oluşturur ve genellikle düşük derecelidir. Östrojenden bağımsız olarak gelişen tümörler ise genelde daha yüksek dereceli ve daha saldırgan davranışlıdır (1-3).

GLUT-1, hücre yüzeyinden kolaylaştırılmış glukoz taşıyıcı proteindir. Fizyolojik olarak salınır ve immünohistokimyasal olarak başlıca eritrosit membranları, kan-beyin bariyeri ve periferik sinirlerin perinöriumu olmak

üzere glukoz kullanan tüm hücre ve dokularda saptanabilir (4-7). Kanser hücrelerinde glukoz gereksinim düzeyine göre glukoz taşıyıcılarının değişik derecelerde artmış ekspresyonu vardır (8).

Endometriyum karsinomlarının en yaygın tiplerinin gelişiminde özellikle atipiler olmak üzere hiperplaziler sorumlu tutulduğundan, iyi diferansiye karsinomların atipik hiperplazilerden kesin olarak ayırımı önemlidir. Bu nedenle GLUT-1 ekspresyonunun saptanması, endometriyumun premalign lezyonlarının maligniteye dönüşüm olasılığının belirlenmesinde faydalı olabilecektir (9).

^a Yazışma Adresi: Dr. Adile Ferda Dağlı, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ
Tel: 0 424 2333555 e-mail: ferda58@yahoo.com

Ki-67, G0 hariç hücre siklusunun G1, S, G2 ve M fazlarında bulunan nükleer bir proteindir (10-12). Ki-67 normal ve neoplastik dokularda hücre proliferasyonunu ölçmede yaygın olarak kullanılmaktadır (13,14). Endometriumda Ki-67 ekspresyonu proliferasyon fazında, sekresyon ve menstrüasyon fazına göre daha yüksek bulunmuştur (11,15).

Bu çalışmanın amacı endometriumun proliferasyon fazı, sekresyon fazı, hiperplazileri ve malign lezyonlarında GLUT-1 ile proliferatif indeksi gösteren Ki-67 immünreaktivitesinin ilişkisini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderilmiş olgular arasından 20 proliferasyon fazı, 20 sekresyon fazı, 20 endometriumun basit hiperplazisi, 20 endometriumun kompleks hiperplazisi ve 20 endometrium adenokarsinomu tanısı almış toplam 100 olguya ait doku örnekleri çalışmaya alındı. Olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek tanıları doğrulandıktan sonra immünohistokimyasal uygulama için parafin bloklardan yeni kesitler yapıldı. Elde edilen 4 mikron kalınlığındaki kesitlere avidin-biotin peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal olarak (Dako'ya ait) GLUT-1 ve Ki-67 antikorları uygulandı. GLUT-1 için plasenta ve Ki-67 için tonsil dokusuna ait örnekler pozitif kontrol olarak kullanıldı. Değerlendirme ışık mikroskobu ile yapıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmede, GLUT-1 antikoruna hücrelerin membranlarındaki boyanmalar dışında bazı hücrelerde görülen sitoplazmik boyanmalar dikkate alınmadı. Tüm olgularda pozitif boyanan GLUT-1 alanlarının yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre yaygınlık için membranöz boyanma, hücrelerin %50'den fazlasında görülüyorsa (+++), bu oran %10-50 arasındaysa (++) , %10'un altındaysa (+) ve boyanma yoksa negatif (0) olarak kabul edildi. Ayrıca boyanma yoğunluğu zayıf (+), orta derecede (++) ve şiddetli (+++) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı (8,9). Ki-67, doku kesitlerinde rastgele seçilen 5 büyük büyütme alanında toplam 1000 hücre sayılarak nükleer boyanma gösteren hücre sayısına göre yüzde olarak hesaplandı (10).

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayarda SPSS 10,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Her belirleyicinin histopatolojik tipler arasındaki farkları Mann-Whitney U testi ve ANOVA ile değerlendirildi. Aynı histopatolojik tiplerde kullanılan belirleyicilerin kendi aralarındaki ilişkileri ise Pearson-Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza alınan olguların yaş ortalamaları proliferasyon fazında 35.55±7.26, sekresyon fazında 39.80±8.07, endometriumun basit hiperplazili olgularında 44.95±5.06, endometriumun kompleks hiperplazili olgularında 46.50±9.66 ve endometrioid karsinom olgularında 54.55±10.33 idi (Tablo 1).

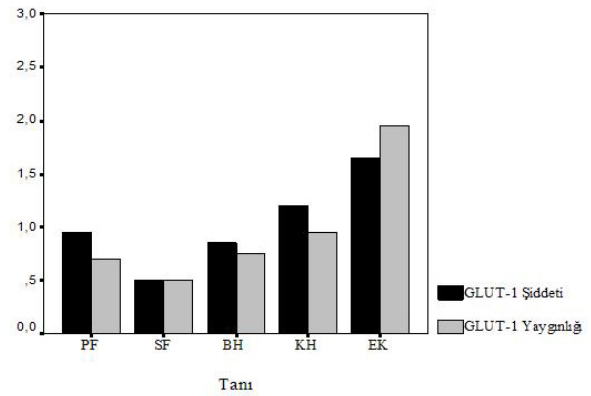
Tüm tanı gruplarındaki GLUT-1 boyanma özellikleri Tablo 2 ve Şekil 1'de belirtilmiştir. Buna göre proliferasyon fazında yaygın ancak yoğun olmayan bir boyanma [%70 (+)] görüldü. Buna karşılık sekresyon fazında %40 (+) ve %5 (++) basit hiperplazide %25 (+), %25 (++) olarak belirlendi. Kompleks hiperplazide bu oranlar %55 (+), %20 (++) idi (Şekil 2). Endometrioid karsinom olgularında ise %10 (+), %40 (++) ve %35 (+++) boyanma gözlemlendi (Şekil 3). Proliferasyon

fazı, sekresyon fazı ve hiperplaziler ile endometrioid karsinomun yaygınlık oranları arasında istatistiksel olarak fark anlamlıydı (p<0,05).

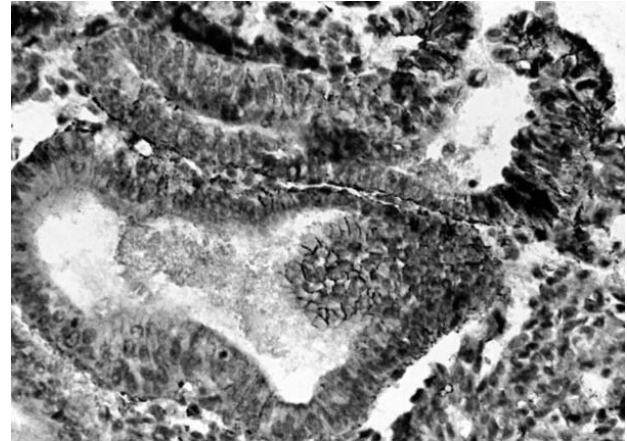
Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları

| Histopatolojik Tanı | Olgu Sayısı | Yaş Ortalaması |
|---------------------|-------------|----------------|
| PF | 20 | 35.55±7.26 |
| SF | 20 | 39.80±8.07 |
| BH | 20 | 44.95±5.06 |
| KH | 20 | 46.50±9.66 |
| EK | 20 | 54.55±10.33 |
| Toplam | 100 | 44.27±10.38 |

(PF: Proliferasyon fazı, SF: Sekresyon fazı, BH: Basit hiperplazi, KH: Kompleks hiperplazi, EK: Endometrioid karsinom)

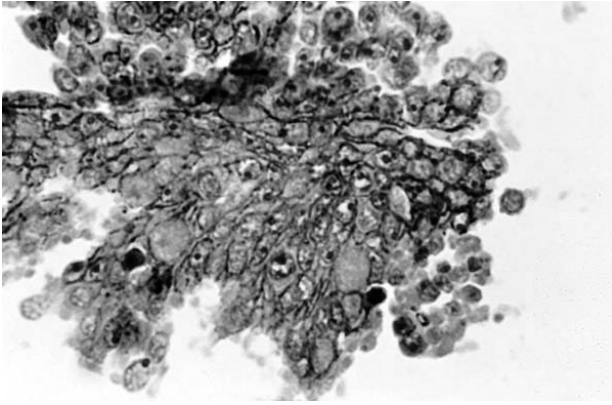


Şekil 1. Olgulardaki GLUT-1 şiddeti ve yaygınlığı

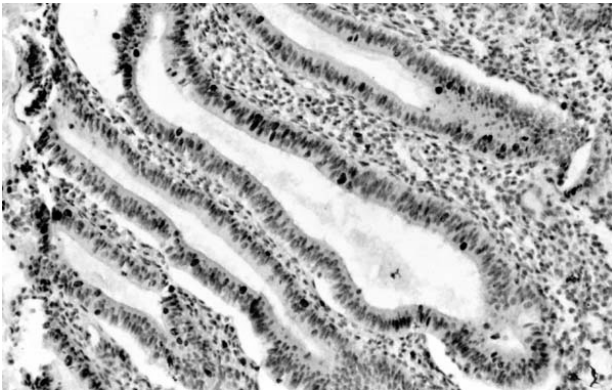


Şekil 2. Kompleks hiperplazide Glut-1 pozitifliği (İmmünperoksidazX400)

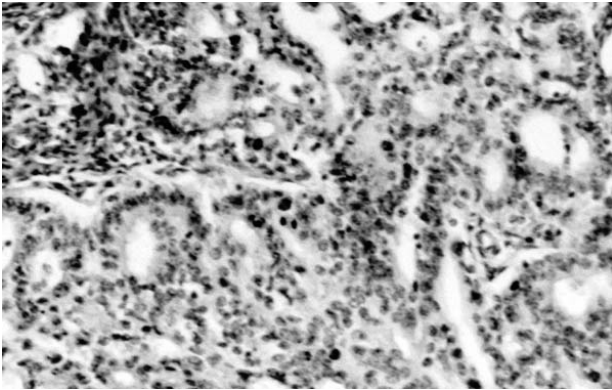
GLUT-1 boyanma şiddeti, proliferasyon fazındaki boyanma alanlarında %45 (+), %25 (++) (Tablo 3, Şekil 1); sekresyon fazında %40 (+), %5 (++) basit hiperplazide %20 (+), %25 (++) , %5 (+++) derecesindeydi. Kompleks hiperplazide aynı oranlar %40 (+), %25 (++) , %10 (+++) iken, endometrioid karsinom olgularında %25 (+), %40 (++) ve %20 (+++) idi. Proliferasyon fazı, sekresyon fazı ve basit hiperplazi ile endometrioid karsinomdaki boyanma şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,05). Ayrıca sekresyon fazı ve kompleks hiperplazi arasında da GLUT-1 boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05). Kompleks hiperplazi ve endometrioid karsinom arasında ise boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).



Şekil 3. Endometrioid karsinomda Glut-1 pozitifliği (İmmünperoksidazX400)

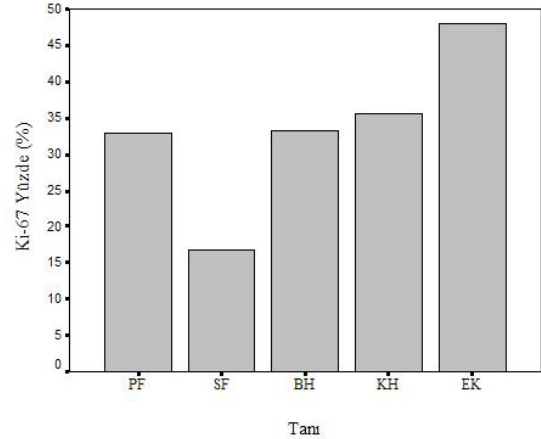


Şekil 4. Basit hiperplazide Ki-67 pozitifliği (İmmünperoksidazX200)



Şekil 5. Endometrioid karsinomda Ki-67 pozitifliği (İmmünperoksidazX400)

Ki-67 proliferasyon indeksi (PI), proliferasyon fazında %32.90, sekresyon fazında %16.64, basit hiperplazide %32.28 (Şekil 4), kompleks hiperplazide %35.65 ve endometrioid karsinomda %47.96 (Şekil 5) olarak belirlendi. Ki-67 PI, endometriumun proliferasyon ve sekresyon fazı ile hiperplazilerine göre endometrioid karsinomda belirgin artış göstermekteydi. Bu artış istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0,05$). Proliferasyon ve sekresyon fazı arasındaki Ki-67 PI' i de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ayrıca sekresyon fazı ile hiperplaziler arasında da Ki-67 PI' de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). (Tablo 4, Şekil 6)



Şekil 6. Histopatolojik tanıya göre Ki-67 PI

Tablo 2. Histopatolojik tanıya göre GLUT-1 yaygınlığı

| Tanı | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
|--------|-----|-----|-----|-----|
| PF | %30 | %70 | - | - |
| SF | %55 | %40 | %5 | - |
| BH | %50 | %25 | %25 | - |
| KH | %25 | %55 | %20 | - |
| EK | %15 | %10 | %40 | %35 |
| Toplam | %35 | %40 | %18 | %7 |

(PF: Proliferasyon fazı, SF: Sekresyon fazı, BH: Basit hiperplazi, KH: Kompleks hiperplazi, EK: Endometrioid karsinom)

Tablo 3. Histopatolojik tanıya göre GLUT-1 boyanma şiddeti

| Tanı | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
|--------|-----|-----|-----|-----|
| PF | %30 | %45 | %25 | - |
| SF | %55 | %40 | %5 | - |
| BH | %50 | %20 | %25 | %5 |
| KH | %25 | %40 | %25 | %10 |
| EK | %15 | %25 | %40 | %20 |
| Toplam | %35 | %34 | %24 | %7 |

(PF: Proliferasyon fazı, SF: Sekresyon fazı, BH: Basit hiperplazi, KH: Kompleks hiperplazi, EK: Endometrioid karsinom)

Tablo 4. Histopatolojik tanıya göre Ki-67 PI

| Histopatolojik Tanı | Ki-67 PI (%) |
|---------------------|--------------|
| PF | 32,90±7,16 |
| SF | 16,64±9,01 |
| BH | 32,28±5,60 |
| KH | 35,65±4,33 |
| EK | 47,96±5,84 |

(PF: Proliferasyon fazı, SF: Sekresyon fazı, BH: Basit hiperplazi, KH: Kompleks hiperplazi, EK: Endometrioid karsinom)

TARTIŞMA

Endometrium hiperplazileri karsinoma dönüşüm riski taşımaları açısından önemlidir. Sitolojik atipisi olmayan hiperplazilerin %2'den azı ortalama 10 yıl içinde karsinoma ilerlerken, atipili hiperplazilerin %23'ü ortalama dört yıl içinde karsinoma ilerler (2,16).

Kendall ve arkadaşlarının (16) yaptığı bir çalışmada endometrium hiperplazilerinde tanı koyan kişinin kendisiyle veya değerlendirme yapan diğer bir patoloğa arasındaki uyumluluk araştırılmıştır. Tanı veren beş patoloğ arasındaki en

düşük uyum atipili hiperplaziler için bulunmuştur. Bu nedenle tedavilerinin farklı olması ve prognozu etkilemeleri açısından karsinoma dönüşüm riski taşıyan hiperplazilerin doğru tanısı önemlidir.

Yaklaşık 80 yıl önce Warburg'un tanımlamasıyla, kanser hücrelerinin çoğalmasının, artmış glukoz metabolizması ile desteklenen, enerji ilişkili bir süreç olduğu ortaya konulmuştur (17,18). Daha sonra yapılan bir çok çalışmada da hücrelerin glukozu alabilmesi için glukoz taşıyıcılarının aracılık ettiği belirlenmiştir (5). Malign hücrelerdeki yüksek enerji ihtiyacını karşılamak için glukoz kullanımında artış, taşıyıcı proteinlerin de artışı gerektirmektedir (19,20). Bu artışın belirlenmesi, malign hücrelerin saptanmasında önemli ve esas bir yöntem olabilir. Özellikle GLUT-1'in birçok tümörde glukozun hücre içine geçişinden sorumlu olduğu ve daha agresif tümörlerde daha fazla glukoz ihtiyacı bulunduğundan GLUT-1 pozitifliğinin kötü prognozu gösterdiği sonucuna varılmıştır (5,11).

Wang ve arkadaşlarının (9) endometriumdaki yaptıkları bir çalışmada, proliferatif, sekretuar ve atrofik endometrium ile basit ve kompleks hiperplazili olgularda GLUT-1 ile boyanma görülmediği bildirilmiştir. Fakat tüm atipili hiperplaziler ve adenokarsinomlarda değişen derecelerde pozitiflik saptanmıştır (21). Çalışmamızda proliferasyon ve sekresyon fazı ile hiperplazilerde GLUT-1 pozitifliğinin karsinom ile karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunurken ($p<0,05$), proliferasyon fazı ile hiperplaziler ve sekresyon fazı ile basit hiperplazi arasında GLUT-1 boyanması açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Fakat sekresyon fazı ve kompleks hiperplazi arasındaki boyanma şiddeti anlamlıydı. Bu durum, sekresyon fazındaki proliferasyonun düşük oranı nedeniyle glukoz ihtiyacında az olmasına bağlanabilir.

Haber ve arkadaşlarının (22) kolorektal karsinomlarda yaptığı bir çalışmada, benign kolon epiteli ve tübüler adenomlarda GLUT-1 pozitifliğine rastlanmazken karsinoma dönüşüm riski yüksek villöz adenomlarda fokal pozitiflikler saptanmıştır. Ayrıca malign hücrelerin %50'den fazla olduğu GLUT-1 pozitif olgularda 2-3 kat daha yüksek mortalite oranı belirlenmiştir. Aynı şekilde over yüzey epiteli ve benign over tümörlerinde GLUT-1 negatif bulunurken, borderline olanların %80'inde ve karsinomların %90'ında pozitiflik saptanmıştır (8,21). Dikkat çekici bir nokta da karsinomlarda borderline olgulara göre GLUT-1'in daha şiddetli boyanma göstermesidir (23).

Endometriumdaki menstrüel siklus boyunca karakteristik morfolojik değişiklikler ortaya çıkar. Epitel ve stroma hücrelerindeki proliferatif aktivite, sekresyon fazında daha az görülür. (24). Günümüzde Ki-67 PI çeşitli neoplastik ve nonneoplastik dokularla normal dokularda hücre proliferasyonunu değerlendirmek için yaygın olarak

kullanılmaktadır (10,13,24). Yapılan bir çalışmada Ki-67 PI endometriumdaki bazal tabakasına göre fonksiyonel tabakasında daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda proliferasyon fazında, sekresyon ve menstrüasyon fazından belirgin derecede daha yüksek olduğu da belirlenmiştir (15). Nisolle ve arkadaşlarının (24) yaptığı çalışmada ise proliferasyon fazında (%35.7±4.9), erken, ara ve geç sekresyon fazlarından (%12.7±6.0) daha yüksek Ki-67 PI bulunmuştur. Reprodüktif ve postmenopozal endometriumlarda yapılan diğer bir çalışmada da en yüksek pozitiflik %29.7 ile proliferasyon fazında bulunmuş, en düşük reaksiyon ise sekresyon fazında gözlenmiş olup postmenopozal endometriumdaki Ki-67 PI %17.9 olarak belirlenmiştir (25). Aynı konuda yapılan diğer çalışmalarda erken proliferasyon fazında yüksek olan Ki-67 PI'nin geç proliferasyon fazında pik yaptığı ve sekresyon fazında azalarak sifira indiği saptanmıştır (11,12,24). Bu sonuç, proliferasyon fazında ortaya çıkan doku artışının yetişkinlerdeki en hızlı fizyolojik proliferatif duruma bağlanabilir (26).

Çalışmalarda endometriumdaki bu değişikliklerin hormonal kontrol altında olduğu belirlenmiştir. Yüksek Ki-67 PI'nin proliferasyon fazındaki yüksek östrojen ve progesteron reseptör varlığı ile birlikte olduğu ve yüksek değerler proliferasyon fazında östrojenin aktivitesine bağlı olduğu belirtilmiştir (11,24,26). Bu durum östrojenik uyarım altındaki hiperplazilerde görülen yüksek Ki-67 PI ve dolayısıyla karsinom riskindeki artışı açıklayıcı niteliktedir. Ayrıca hiperplazilere göre karsinomlarda daha yüksek bulunan Ki-67 PI, atipili kompleks hiperplazilerle adenokarsinom olgularının ayırımında yararlı olabilir. Aksoy ve arkadaşları (27) yaptıkları bir çalışmada tanı ve ayırım gücünü oluşturan atipili kompleks hiperplazi ve adenokarsinom olgularında proliferasyon belirleyicilerinin çalışılmasının bu olgulara yaklaşımda faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da Ki-67 PI, sekresyon fazına göre, proliferasyon fazı hiperplaziler ve karsinomda daha yüksekti. Aynı zamanda proliferasyon fazı ve hiperplazilere göre karsinomda anlamlı farklılık vardı.

Diğer organ karsinomlarında yapılan çalışmalarda olduğu gibi endometrium karsinomlarında da Ki-67 PI'nin tümörün histopatolojik tip, derece ve evresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (26,28,29).

Çalışmamızda endometriumdaki proliferasyon fazı, sekresyon fazı ve hiperplazilerinin endometrioid karsinom ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bir şekilde GLUT-1 ve Ki-67 pozitifliğinde artış bulundu. Ayrıca GLUT-1 pozitifliği ve Ki-67 PI arasında pozitif korelasyon da saptanmış olup, bu özellik hiperplazi ile adenokarsinomun ayırıcı tanısında kullanılabilecek yardımcı bir yöntem olabilir.

Teşekkür: Bu çalışma FÜBAP proje No: 860 ile desteklenmiş olup, bu destekleri nedeniyle teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA, Devilee P, editor. World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 1 th ed. IARC Pres Lyon 2003: 227-228
2. Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5 th ed. New York: Springer Verlag. 2002: 3-617.
3. Rosai J, editor. Ackerman's Surgical Pathology. 8 th ed. Mosby-Year Book, St Louis 1996: 1392-1437
4. Zimmerman R, Burke M, Young N, Solomides C, Bibbo M. Diagnostic utility of GLUT1 and CA 15-3 in discriminating adenocarcinoma from hepatocellular carcinoma in liver tumors biopsied by fine-needle aspiration. Cancer (Cancer Cytopathol) 2002; 96: 53-7
5. Pessin JE, Bell GI. Mammalian facilitative glucose transporter family: structure and molecular regulation. Annu Rev Physiol 1992; 54: 911-30.

6. Pardridge W, Boado R, Farrell C. Brain-type glucose transporter (GLUT-1) is selectively localized to the blood-brain-barrier. *J Biol Chem* 1990; 265: 18035-40.
7. Froehner SC, Davies A, Baldwin SA, Lienhard GE. The blood-nerve barrier is rich in glucose transporter. *J Neurocytol* 1998; 17: 173-8.
8. Cantuaria G, Magalhaes A, Penalver MO et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of ovary. *Gynecologic Oncology* 2000; 79: 33-37
9. Wang BY, Kalir T, Sabo E et al. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia. *Cancer* 2000; 88: 2774-81
10. Trihia H, Murray S, Price K et al. Ki-67 expression in breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1321-31.
11. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000; 165: 75-83
12. Hayama M, Ota H, Toki T et al. Cell kinetic study of the endometrium by nonisotopic in situ hybridization for histone H3 messenger RNA and immunohistochemistry for Ki-67 and for estrogen and progesterone receptors. *The Anatomical Record* 2002; 266: 234-240
13. Tan M, Strunc E, Scholzen T, Gerdes J, Vollmer G. Extracellular matrix regulates steady-state mRNA levels of the proliferation associated protein Ki-67 in endometrial cancer cells. *Cancer Letters* 1999; 140: 145-152
14. Ambros RA. Simple hyperplasia of the endometrium: an evaluation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 206-11.
15. Matsumoto Y, Iwasaka T, Yamasaki F, Sugimori H. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 71-7
16. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1012-9.
17. Cantuaria G, Fagotti A, Ferrandina G et al. GLUT1 Expression in ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1144-50
18. Kunkel M, Reichert T, Benz P et al. Overexpression of GLUT1 and increased glucose metabolism in tumors are associated with a poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1015-24.
19. Tian M, Zhang H, Nakasone Y, Mogi K, Endo K. Expression of GLUT1 and GLUT3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Med Imaging* 2004; 31: 5-12
20. Mendez L, Manci N, Cantuaria G et al. Expression of glucose transporter 1 in cervical cancer and its precursors. *Gynecologic Oncology* 2002; 86: 138-143
21. Younes M, Lechago LV, Somoano JR, Mosharaf M, Lechago J. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter GLUT-1 in human cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 1164-7.
22. Haber RS, Rathan A, Weiser KR et al. GLUT-1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 34-40.
23. Cantuaria G, Magalhaes A, Penalver M et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 33-7.
24. Nisolle M, Casanax-Rous F, Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertility And Sterility* 1997; 68: 912-9
25. Morsi HM, Leers MPG, Jager W et al. The patterns of expression of an apoptosis related CK-18 neoepitope, the bcl-2 protooncogene, and the Ki-67 proliferation marker in the normal, hyperplastic and malignant endometrium. *Int J Gyn Pathol* 2000; 19: 118-126
26. Pizer E, Lax S, Kuhajda F, Pasternack G, Kurman R. Fatty acid synthase expression in endometrial carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 528-37
27. Aksoy F, Seçkin S, Günçe S, Ergül G. Endometriunda hiperplazi ve adenokarsinoma olgularında PCNA ve Ki-67 ile proliferatif aktivite. *Ankara Patoloji Bülteni* 1998; 15: 16-18
28. Han A, Hovenden S, Rosenblum N, Salazar H. Adenocarcinoma arising in extragonadal endometriosis. *Cancer* 1998; 83: 1163-9
29. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2779-2785.

Kabul Tarihi: 06.04.2006