

EPİTELYAL OVER KARSİNOMLARINDA PCNA EKSPRESYONU

PCNA Expression in Epithelial Ovarian Carcinomas

Faruk ABİKE¹, Sema ZENGEROĞLU²

¹ Bayındır Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

² Dr Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Geliş Tarihi: 15.04.2010

Kabul Tarihi: 22.10.2010

İletişim:

Faruk ABİKE

Bayındır Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, Söğütözü, ANKARA

Tel : +90 533 638 51 68

E-posta : farukabike@gmail.com

ÖZET

Amaç: PCNA'nın immunohistokimyasal olarak saptanması hem aktif DNA replikasyonunu hem de karsinogenez ile sonuçlanan DNA hasarını göstermektedir. PCNA hematolojik maligniteler, gastrointestinal sistem maligniteleri, meme, cilt, akciğer ve üriner sistem malignitelerinde proliferasyon belirtici olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu çalışmada kolorektal ve mesane kansinomlarında proliferasyonu gösteren PCNA'nın, epitelyal over kansinomlarında tümör proliferatif indeksi olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Yaşları 17-82 arasında, epitelyal over kansinom tanısı alan 60 olguya ait materyallerin rutin patolojik işlemlerden sonra streptoavidin-biotin ortamında, primer antikoları ile PCNA immünreaktivitesini ve PCNA indekslerini değerlendirilmiştir.

Bulgular: PCNA immünreaktivitesi ve indeksleri ile epitelyal over kansinomları arasında stage, grade ve lenf nodu tutulumu ile korelasyon araştırılmıştır. Tümörlerin grade dağılımının % 26 (n=16) grade 1, % 31 (n=19) grade 2, % 43 (n=25) grade 3 olduğu belirlenmiştir. Histolojik tümör tipleri ile PCNA pozitifliği arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p>0,05). PCNA indeksleri, müsinöz kansinomlarda seröz kansinomlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,001). Grade ve stage arttıkça PCNA indeksleri de anlamlı oranda artmaktadır (p<0,001). PCNA indeksleri ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p>0,05).

Sonuç: Epitelyal over kansinomlarında stage ve grade artışına paralel olarak PCNA immünreaktivitesi ve indekslerinde artış saptanırken, lenf nodu tutulumu ile PCNA arasında ilişki saptanamamıştır. PCNA, epitelyal over kansinomlarında tümör proliferasyon indeksi olarak anlamlı sonuçlar vermekle beraber klinik kullanım için daha geniş çalışmalar yapılması gereklidir.

Anahtar Sözcükler: Epitelyal over kanserleri, PCNA, PCNA LI

ABSTRACT

Objective: Immunohistochemical detection of PCNA shows active DNA replication and DNA damage resulting in carcinogenesis as well. PCNA has been used successfully as a marker of proliferation in hematologic malignancies, gastrointestinal malignancies, breast, skin, lung and urinary tract malignancies. In this study, it was aimed to determine the possibility of using PCNA, which shows proliferation in colorectal and bladder carcinomas, as tumor proliferation index in epithelial ovarian carcinomas.

Method: Sixty patients, in the age of 17-82 diagnosed with epithelial ovarian carcinoma using routine pathologic materials after operations in streptoavidin-biotin medium, proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity and PCNA indexes were evaluated with the primary antibodies.

Results: The correlation between the epithelial ovarian carcinomas and PCNA immunoreactivity and indexes with the stage, grade and lymph node involvement was investigated. It was determined that the grade distributions of tumors were 26 % (n = 16) as grade 1, % 31 (n = 19) as grade 2 and 43% (n = 25) as grade 3. There was no statistically significant relationship between the histological tumor types and PCNA positivity (p> 0,05). PCNA indexes were found significantly

higher in mucinous carcinomas than in serous carcinoma ($p < 0,001$). As grade and stage of the tumors are getting higher, PCNA indexes are higher significantly too ($p < 0,001$). Between the PCNA indexes and lymph node involvement no statistically significant relationship ($p > 0,05$) was determined.

Conclusion: In epithelial ovarian carcinomas, it was determined that as stage and grade were increased, PCNA immunoreactivity and indexes were also increased. On the other hand, the relationship between PCNA and lymph node involvement were not observed. PCNA, as a tumor proliferation index of epithelial ovarian carcinoma have been showed significant results in this study, further studies are needed for clinical use.

Key Words: Epithelial ovarian carcinomas, PCNA, PCNA LI

GİRİŞ

Kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında beşinci sırada, jinekolojik kanserler arasında birinci sırada bulunan over kanserine her yıl yaklaşık 100.000 kadından 15-25'i yakalanmaktadır (1-3). Over kanserlerinin yaklaşık % 90'ı çöломik epitelden ve mezotelden gelişmektedir. Neoplazik dönüşüm hücrelerin genetik olarak onkogenlere yatkın olması ve/veya onkojenik ajanlara maruz kalması sonucu oluşmaktadır (4-8).

Miyachi ve arkadaşları 1978 yılında, proliferasyondaki hücrelerin nükleusunda bulunan bir antijen ve bununla reaksiyon veren antikor bulmuşlardır. Buna "Prolifere olan hücre nükleer antijeni-proliferating cell nuclear antigen-(PCNA)" adını vermişlerdir. Daha sonra siklin'in de aynı peptid olduğu anlaşılmıştır. PCNA'nın 262 aminoasit sekanslı bir yapısı vardır. İlk olarak 1978'de sistemik lupus eritamatozisli bir hastanın serumunda tespit edilmiştir (9-15).

PCNA'nın immunohistokimyasal olarak saptanması hem aktif DNA replikasyonunun hem de karsinogenez ile sonuçlanan DNA hasarını göstermektedir. PCNA ekspresyonu düzensiz hücre proliferasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak proliferasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında yüksek oranda ilişkisiz sapmalar gösterebilmektedir (14-17).

PCNA hematolojik maligniteler, gastrointestinal sistem maligniteleri, meme, cilt, akciğer ve üriner sistem malignitelerinde proliferasyon belirteci olarak başarılı bir şekilde kullanılmıştır ve bu kanserlerde

bazı merkezlerde PCNA tanıyan antikor olan PC10 kullanıma girmiştir (10,11,15,16).

Bu çalışmamızda, proliferasyon belirteci olan PCNA'nın gastrointestinal, meme ve hematolojik kanserler de proliferasyonu başarılı şekilde göstermesi nedeniyle "epitelyal over karsinomlarında" evre, grade, lenf nodu tutulumu ve tümörün histolojik tipi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda mesane ve kolorektal kanserlerde proliferasyon belirteci olarak kullanılan PCNA'nın, epitelyal over karsinomlarında tümör proliferatif indeksi olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara'da bulunan Bayındır Hastanesi'ne Ocak 1996 ve Ocak 2000 tarihleri arasında epitelyal over karsinomu tanısı alan, yaşları 17-82 arasında değişen 60 olgunun parafin blok ve lamaları değerlendirildi.

Olgular ameliyat edildiğinde ameliyat sonrası materyaller % 10'luk formalinle fikse edilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Patoloji laboratuvarında materyaller rutin doku takip işlemlerinden geçirildikten sonra parafin bloklar hazırlanmış ve bu bloklardan 5 mm'lik kesitler alınarak hematoksilen eozin ile boyanarak değerlendirilmiştir.

Tümörler klinik özellikleri korele edilerek grade, evre, metastaz ve tümör tipi açısından ele alınmış, DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (18,19).

Parafin bloklardan 5 mm'lik kesitler hazırlanmış ve 60°C'de bir gece boyunca etüvde tutulmuştur. Rutin deparafinizasyon işleminden sonra kesitler "Biogenex's Str Avi Gen Süpersensitivite ve Universal Immunostaining Kit", PCNA PC10 mouse monoklonal antikor kullanılarak indirekt Biotin-Streptoavidin Amplified (B-SA) sistemi ile boyanmıştır (14,15).

PCNA için toplam 1000 hücre (10'luk büyütme alanında) sayılarak, PCNA ile boyanmış nükleus sayılarının yüzdesi PCNA LI (%) (Proliferating cell nuclear antigen labeling indices (PCNA LI) olarak belirlenmiştir. Boyanma olmayan alanlar negatif olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak "Ki-kare testi", "Mann-Whitney U testi", "Fisher's Exact test" ve "Kruskal-Wallis test" kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Bayındır Hastanesi'nde 1996-2000 yılları arasında epitelyal over kanseri tanısı alan 60 olgu; tümör tipi, grade, stage, lenf nodu tutulumu, PCNA immünoreaktivitesine göre sınıflanarak karşılaştırılmıştır. Histolojik tümör tipine göre olguların dağılımı; % 48 (n=29) seröz karsinom, % 37 (n=22) müsinöz karsinom, % 8 (n=5) endometroid tümör, % 5 (n=3) clear cell karsinom, % 1,7 (n=1) malign brenner tümör olarak saptanmıştır. Tümörlerin grade dağılımı incelendiğinde; % 26 (n=16) grade 1, % 31 (n=19) grade 2 ve % 43 (n=25) grade 3 olarak tespit edilmiştir.

Tümörlerin histolojik tiplerine göre PCNA pozitifliği değerlendirilmiştir. Histolojik tümör tipleri ile PCNA pozitifliği arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanamamıştır (p>0.05) (Tablo.1).

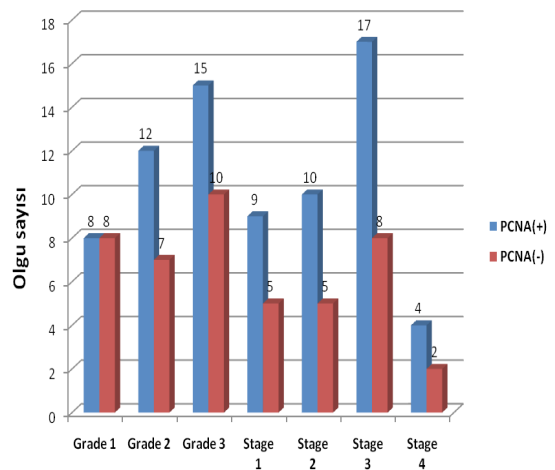
PCNA indeksleri ile tümör tipleri karşılaştırıldığında seröz ve müsinöz tümörler dışında anlamlı farklılık saptanamamıştır. PCNA indeksleri müsinöz karsinomlarda seröz karsinomlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. PCNA indeksleri; seröz tümörlerde 8,75, müsinözlerde 11,9'dur (p=0,0008).

% 25 (n=15) olguda lenf nodu tutulumu saptanırken, % 75 (n=45) olguda lenf nodu tutulumu saptanamamıştır. Epitelyal over karsinomlarında lenf nodu tutulumu pozitif ve negatif tümörler PCNA reaktivitesi açısından karşılaştırıldığında lenf nodu tutulumu pozitif epitelyal tümörlerde PCNA indeksinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Lenf nodu tutulumu saptanan olgularda PCNA indeksi; 11,8 tespit edilirken lenf nodu tutulumu olmayan olgularda PCNA indeksi 6,27 olarak saptanmıştır (p=0,028).

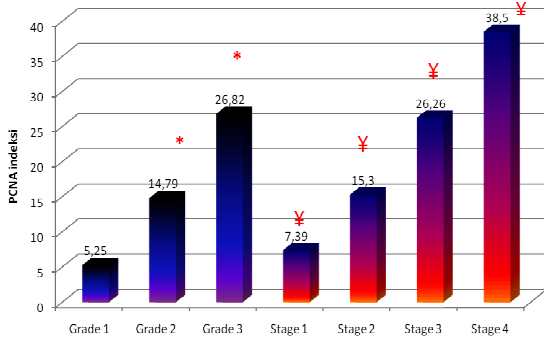
Tablo 1. Epitelyal over kanseri tanısı alan olgularda tümör tiplerine göre PCNA pozitiflik dağılımı

Histoloji	PCNA (+)	PCNA (-)	Toplam
Seröz	18 (% 62,1)	11 (% 37,9)	29 (% 100)
Müsinöz	15 (% 68,2)	7 (% 31,8)	22 (% 100)
Clear cell	1 (% 33,3)	2 (% 66,7)	3 (% 100)
Endometroid	1 (% 20,0)	4 (% 80,0)	5 (% 100)
Brenner	1 (% 100)	0 (% 0)	1 (% 100)

Grade ve stage arttıkça PCNA reaktif olgu sayısı artmakla beraber bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (p>0,05) (Şekil1).



Şekil 1. Olguların grade ve stage dağılımı



Şekil 2. Grade ve stajelere göre PCNA indeksleri (* p<0,05 ; ¥ p<0,05)

Grade ve stajelere göre PCNA indeks değerleri de farklılık göstermektedir. Grade ve evre arttıkça PCNA proliferatif indeksi de artmaktadır (p=0,0002) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Over kanserlerinin tanısı günümüzde kadın sağlığı açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Over kanserindeki semptomların non spesifik gastrointestinal semptomlar olması nedeniyle ancak ileri evrelerde tanı konabilmektedir (20-23).

PCNA, 36 kilodalton ağırlığında, içerisinde çok miktarda aspartik asit ve glutamik asit içeren nükleer bir polipeptiddir. Nükleusda bulunan ve DNA replikasyonu için gerekli olan DNA polimerazın kofaktörü olarak işlev görür. Normal hücre siklusu sırasında sentezlenen ve hücre siklusunu düzenleyen bir proteindir. Sentez hızı, hücrelerin proliferasyonu ve DNA sentezi ile doğru orantılıdır. PCNA normal dokularda proliferasyon potansiyeli ile orantılı ilişki göstermesine karşın neoplastik dokularda her zaman uyumlu sonuçlar vermeyebilir (13,14).

Doku ve hücrelerde immünohistokimyasal boyanma ile antijen gösterilmesinde direkt ve indirekt yöntem uygulanabilmektedir. Direkt yöntemde enzim primer antikora konjuge edilir, indirekt yöntemde ise enzim sekonder maddeye yani bağlantı antikoru bağlanır. İndirekt yöntem direkt yöntem göre daha hassastır. Çalışmamızda iki aşamalı indirekt yöntem

uygulanmıştır. Bu yöntem ilk aşamada antikorun çalışılan antijene bağlanması, ikinci aşamada bağlı antikorun çeşitli enzim kromojen sistemlerle tespit edilmesi esasına dayanmaktadır. Kullanılan yöntemin B-SA sistemindeki streptoavidin molekülü biotin molekülüne yüksek oranda affinite göstermesi, irreversibl bağlanması, izoelektrik noktanın nötrale yakın olması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha hassastır (14,15).

PCNA'nın proliferasyon belirteci olarak kullanımında birtakım sakıncalar vardır. Bu sakıncalardan biri, yarı ömrünün uzun olması olup yaklaşık 20 saatten uzundur. Bu nedenle proliferatif siklusa çıkmış olan hücrelerde de PCNA saptanabilmektedir. Diğer bir istenmeyen özelliği de sitokinler ve büyüme faktörlerinden etkileniyor olmasıdır. İnflamatuar hücreler veya ortamda bulunan tümör hücrelerinden salınan büyüme faktörleri muhtemelen mRNA stabilizasyonunu arttırmakta ve siklusda bulunmayan hücrelerde bile PCNA ekspresyonuna sebep olmaktadır. PCNA ayrıca nükleotid eksizyonu tamirinde de rol oynar ve böylece siklusda olmayan DNA'sı hasarlanmış hücrelerde de ekspresyonu olmaktadır (13-15).

PCNA'nın immünohistokimyasal olarak saptanması hem aktif DNA replikasyonunu, hem de karsinogenezis ile sonuçlanan DNA hasarını göstermektedir. PCNA ekspresyonu düzensiz hücre proliferasyonun göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak proliferasyon belirteçleri ile karşılaştırıldığında yüksek oranda ilişkisiz sapmalar gösterilebilmektedir (16,17).

Çalışmamızda epitelyal over kanserlerinde lenf nodu tutulumu ile PCNA immünoaktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Epitelyal over karsinomlarında lenf nodu metastazı olan olguların anlamlı düzeyde PCNA immünoaktivitesi gösterdiği bulunmuştur (p<0,05). Xue ve arkadaşları, 60 servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve servikal kanser nedeniyle opere hastanın örneklerinde yaptıkları çalışmada, PCNA ve mitotik indeksin CIN I-II' e oranla CIN III ve servikal kanserde daha yüksek

olduğunu saptamış ancak PCNA ve mitotik indeks yüksekliği ile lenf nodu metastazı ve klinik evre arasında korelasyon olmadığını belirlemişlerdir (24). Garzetti ve arkadaşlarının 35 endometrial karsinomlu hastanın preoperatif küretaj materyalinde yaptıkları çalışmada preoperatif yüksek PCNA değerlerine sahip hastalarda daha fazla derin myometrial invazyon saptandığını ancak PCNA reaktivitesi ile servikal yayılım ve tümörün histolojik tipi arasında bağlantı bulunmadığını belirtmişlerdir (25). Wang endometrial karsinom nedeniyle opere edilen 52 hastanın patolojik örneklerinde yaptığı çalışmada PCNA indeksleri ile tümör proliferasyonu arasında korelasyon belirleyemediklerini bildirmişlerdir (26).

Çalışmamızda, epitelyal over kanserlerinde evre (stage) ve histolojik grade arttıkça, PCNA LI değerlerinde korele bir şekilde artış görülmüştür ($p<0,001$). Bu durumun, stage ve grade artmasına bağlı olarak hücre proliferasyonunun yükselmesi sonucunda olduğu öngörülmektedir. Nakano ve arkadaşlarının 27 over karsinomlu hastada yaptığı çalışmada evre ve grade ile PCNA indeksleri arasında korelasyon tespit edilmiştir (27). Li ve arkadaşlarının 84 epitelyal over karsinomlu hastada yaptıkları çalışmada, PCNA over ekspresyonunun beş yıllık yaşam süresi ve prognoz ile ilişkisi olmadığı doğrulanamamıştır (28).

Daha önce yayınladığımız çalışmamızda epitelyal olmayan over tümörlerinde PCNA ekspresyonu incelenmiş ve tümör stage ve grade ve lenf nodu tutulumu ile PCNA indeksleri arasında korelasyon tespit edilmiş ancak tümöral histoloji ile korelasyon tespit edilememiştir (29). Mesane ve kolorektal kanserlerle yapılan başka çalışmalarda da benzer bulgular görülmüştür (9-11,15).

Çalışmamızda müsinöz karsinomlarda PCNA LI indeksleri seröz karsinoma oranla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu bulgular ışığında müsinöz over kanserlerinde proliferasyonun daha yüksek oranda olduğu sonucuna varılabilir. Ancak şu ana kadarki bilgilerimize göre literatürde PCNA LI değerleri ile müsinöz over kanserlerinin ilişkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır.

PCNA bazı tümörlerde proliferasyon indeksini belirlemede kullanılmaktadır. Epitelyal over tümörlerinde PCNA pozitifliği ve PCNA indeksleri değerlendirildiğinde grade ve evre ile korelasyon tespit edilmekle beraber lenf nodu tutulumu ve tümör tipi ile korelasyon saptanamamıştır. Mevcut bulgular eşliğinde epitelyal over tümörlerinde PCNA'nın tümör proliferasyon indeksi olarak kullanımının incelenmesi için daha fazla sayıda ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Dodd JK, Henry RJW, Tyler PP. Tumor immunology and other post defense mechanism. *Gynecol Oncol*, 1989; 16: 560-613.
2. Sciarra JJ, Knapp RC, Berhomitz RS. Naturel history and detection of ovarian cancer. *Gynecol Obstet*, 1984; 28: 1-14.
3. Yavuz H, Tezcan S, Erk A. Over karsinomları Kadın Genital kanserleri. 1978; Vol. 9, 385-438.
4. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1979; 16, 235-9.
5. Julian CG, Goss J, Blanchard K, Woodruff JD. Biologic behavior of primary ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*, 1974; 873-4.
6. Julian CG, Woodruff JD. The biological behavior of low grade papillary serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*, 1972; 40: 860-7.
7. Genodry R, Poliakoff S, Rotmensch J, Rosenshein NB, Parmley TH, Woodruff JD. Primary papillary peritoneal neoplasia. *Cancer*, 1988; 62: 2212-22.
8. Bell DA. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. *Hum. Pathol*, 1991; 22:750-62.
9. Yancih R, Ries LG and Yartes JW. Ovarian cancer in the elderly; an analysis of surveillance, epidemiology and results data. *Am. J. Obs Gynecol*, 1986; 154: 639-47.
10. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Canc Res Clin Oncol*, 2001; 127: 73-9.

11. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, Jones HW. Ovarian cancer. Novak's Gynecology Textbook, 1996; 28, 987-1021.
12. Snider DD, Stuart GC, Nation JG and Robertson DI. Evaluation of surgical staging in stage 1 low malignant potential ovarian tumors. Gynecol Oncol, 1991; 40: 129-32.
13. Lewis E, Wallace WS. Radiologic Diagnosis of Ovarian Cancer. In: Piver MS, ed. Ovarian Malignancies. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987: 59-80.
14. Sessa F, Bonato M, Bioni D, Ranzani GN, Capella C. Ki-ras and p53 gene mutations in pancreatic ductal carcinoma: a relationship with tumor phenotype and survive. Eur J Histochem, 1998; 42: 67-76.
15. Bell DA. Ovarian surface epithelial stromal tumors. Hum Pathol, 1991; 22: 750-62.
16. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EN. Autoantibody to nuclear antigen in proliferatif marcers. J Immunology, 1978; 121: 2228-34.
17. Ogata K, Kurki P, Celic J. Monoclonal antibodies to a nuclear protein associated DNA replication. Exp Cell Res, 1986; 168: 476-86.
18. 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, 2000; 70(2): 209-62.
19. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. Med Electron Microsc, 2003; 36(1): 9-17.
20. Iachino C, Katsikoyiannis N, Dallera F. Assessment of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunoreactivity in carcinomas. Pathologica, 1995; 87: 56-8.
21. Jaskulski D, Gatti C, Travali S, Calabretta B, Baserga R. Regulation of the proliferating cell nuclear antigen cyclin and thymidine kinase m RNA levels by growth factors. J Biol Chem, 1988; 25; 263(21): 10175-9.
22. Scott RJ, Hall PA, Haldane JS. A comparison of immunohistochemical markers of cell proliferating with experimentally determined growth fraction. J Pathol, 1991;165(2):173-8.
23. Smith LH, Oi RH. Detection of malignant ovarian neoplasms, a review of the literature. Detection of the patient at risk, clinical, radiological and cytological detection. Obstet Gynecol Surv, 1984; 39: 313-28.
24. Xue Y, Feng Y, Zhu G, Zhang X. Proliferatif activity in intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. C Med J, 1999; 112(4): 373-5.
25. Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G, De Nictolis M, Romanini C. Proliferatif cell nuclear antigen in endometrial carcinoma: pretreatment identification of high risk patients. Gynecol Oncol, 1996; 61(1): 16-21.
26. Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. Arch Gynecol Obstet, 2005; 272(2): 136-41.
27. Nakano T, Enoki K, Nakashima M, Ishikawa H, Ametani Y, Ohta S, Ohkuchi A, Satake S, Kojima Y, Funamoto H, Tateno M, Miwa A. Survival in patients with clear cell carcinoma of the ovary. Gan To Kagaku Ryoho, 1998; 25(1): 67-73.
28. Li JD, Li MD, Li YF, Huang X, Liu JH, Liu FY, Zhang CQ. Relationship between expressions of p53, c-erbB2 genes, proliferatif cell nuclear antigen and prognosis of patients with ovarian epithelial carcinoma. Ai Zheng, 2002; 21(3): 292-6.
29. Abike F, Zengeroglu S, Dunder İ. Epitelyal olmayan over kanserlerinde PCNA ekspresyonu ve prognoza etkileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2010;67(1):13-9.