

## Uterin Leiomyosarkomlarda C-kit Pozitifliği İle Bcl-2 Artışı Arasındaki İlişki

Bülent Özçelik, MD; Hülya Akgün, MD\*; İbrahim S. Serin, MD;  
Mustafa Başbuğ, MD; Mehmet Tayyar, MD.

### ÖZET

**Amaç:** Bir proto-onkogen olan C-kit, transmembran tirozin kinaz (KİT) reseptörünü kodlar. Bu reseptör bir kök hücre faktörü olan bağlayıcı proteini ile birlikte, pek çok dokuda hücre gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle hemopoetik kök hücrelerinde, KİT reseptörlerinin uyarılması, bcl-2 artışı ile bu hücreleri apoptosisten korumaktadır. Çalışmamızda uterin leiomyosarkomlardaki (LMS) C-kit pozitifliğinin araştırılması ve bu durumun bcl-2 artışı ile olan ilişkisinin tespiti amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Patoloji arşivinden LMS tanısı almış 10 vaka ile leiomyom (LM) tanısı almış 10 vakanın blokları çıkartıldı. LM tanılı vakaların normal miyometriyumlarından da preparat hazırlanarak 3 grup oluşturuldu. Preparatlar bcl-2 için fare monoklonal antikor, anti-human CD117, c-kit için poliklonal tavşan antikor ile boyandıktan sonra antikor tespitleri avidin biotin immunoperoxidaz metodu ile yapıldı. Bcl-2 ve C-kit için boyanma yoğunluğu 1+, 2+, 3+ şeklinde değerlendirildi. C-kit için boyanma yaygınlığı bölgesel (%10-30) orta (%30-60) ve yaygın (>%60) olarak yorumlandı.

**Bulgular:** LMS, LM ve miyometriyumda C-kit pozitifliği sırası ile 6 (%60), 1 (%10) ve 0 (%0) olarak tespit edildi. Gruplar C-kit yönünden değerlendirildiğinde boyanmanın anlamlı olduğu görüldü ( $X^2$  değeri=1.9,  $p<0.01$ ). Bcl-2 pozitifliği açısından gruplar arasında herhangi bir fark yoktu. C-kit ile bcl-2 pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde LMS grubunda orta düzeyde bir ilişki olduğu ancak farkın anlamlı olmadığı saptandı ( $r=0.583$ ,  $p=0.077$ ).

**Sonuç:** LMS'larda anlamlı bir C-kit pozitifliği tespit edilmiş olmasına rağmen bu durumun bcl-2 ile ilişkisi anlamlı bulunmamıştır. Tedavisi konusunda büyük problemlerle karşılaştığımız uterin sarkomlarda, KİT reseptör inhibitörleri ve bcl-2'ye yönelik sensitivite artırıcı bileşikler gibi yeni tedavi modalitelerini uygulayabilmek için bu ilişkinin daha geniş gruplarda ve farklı sarkom tiplerinde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Leiomyosarkom, C-kit, Bcl-2, korelasyon.

### ABSTRACT

**Objective:** The proto-oncogene C-kit encodes for a transmembrane tyrosine kinase (KIT) receptor. Interaction with its ligand, stem cell factor, is essential in the development of many cells in human body. Especially in the hematopoietic stem cells could be protected from apoptosis as a result of KIT receptor activation which up-regulates bcl-2 expression. This study examines the ratio of C-kit expression in uterin leiomyosarcomas (LMS) and determines the correlation between C-kit expression and bcl-2 up-regulation.

**Materials and Methods:** Archival tissue blocks from 10 patients with LMS and 10 leiomyoma (LM), which were randomly selected, were retrieved from pathology department. Normal myometrial tissues from patients with LM were determined and third group was constituted. Tissue samples were stained with monoclonal mouse antibody for bcl-2 and polyclonal rabbit antibody for C-kit. Avidin biotin immunoperoxidase method was employed for antibody detection. Staining intensity was graded 1+, 2+ or 3+ for bcl-2 and C-kit, staining distribution was graded as focal (10-30%), intermediate (30-60%) or diffuse (>60%) for C-kit.

**Results:** C-kit was positive in 6 (%60), 1 (%10) and 0 (%0) of the LMS, LM and myometrium respectively. In the evaluation of groups in respect of C-kit staining, there was a significant immunopositivity ( $X^2$  value=11.5,  $p<0.01$ ). Bcl-2 expression did not significantly different between groups. When the correlation between C-kit and bcl-2 was analyzed, an average correlation was determined in LMS group but this was not statistically significant.

**Conclusion:** Although there was a significant C-kit immunopositivity in LMS this was not correlated with bcl-2 up-regulation. In our opinion, to put into practice new alternative treatment modalities such as tyrosine kinase inhibitors and bcl-2 targeted molecular compounds in the treatment of LMS, this correlation must be evaluated with larger LMS groups and other uterine sarcoma types.

**Key Words:** Leiomyosarcoma, C-kit, Bcl-2, correlation.

## GİRİŞ

Bir proto-onkogen olan C-kit, PDGF (platelet-derived growth factor) ve CSF (colony-stimulating factor) reseptör ailesinden olan transmembran tirozin kinaz reseptörünü (KIT) kodlamaktadır (1). Bağlayıcı proteini ile birlikte bu reseptör, hücre büyümesi ve tamirinde önemli olan hücre içi sinyal akışının vazgeçilmez bir parçasını oluşturur (2). Bu reseptörlerin önemi, hematolojik maligniteler ile gastrointestinal stromal tümörlerde (GIST) kapsamlı bir şekilde gösterilmiştir (3,4). C-kit genindeki mutasyonlar neticesinde bağlayıcı proteinden bağımsız olarak KIT reseptörü aktive olmakta, bunun neticesinde de hematolojik maligniteler ile GIST'lerde hücre çoğalmasında bir artış meydana gelmektedir. Endometrium ve over kanseri gibi bazı jinekolojik malignitelerde de KİT reseptörlerinin mevcudiyeti gösterilmiştir (5,6). Hatta C-kit pozitifliğinin zayıf olarak izlendiği over kanserlerinde, bu durumun ileri evre hastalıkla ve kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair yayınlar bile bulabilmek mümkündür (6). Son yıllarda, GIST'ler ile histolojik benzerliklerinden dolayı, uterin leiomyosarkomlarda (LMS) ve diğer sarkom tiplerinde, C-kit mevcudiyetinin araştırılmasına yönelik olarak planlanmış çalışmalar bulmak mümkündür (7-10). Ancak halen leiomyosarkomlarda C-kit sıklığının oranı, prognoz üzerine etkileri ve tedavi açısından önemine yönelik net bilgiler mevcut değildir.

Malign oluşumların temelinde sadece hücre çoğalması değil, kontrollü hücre ölümü olarak bilinen apoptosis mekanizmasındaki bozukluklar da yatmaktadır. Apoptotik yolda etkili olan faktörlerden birisi de, yine bir kök hücre faktörü (stem cell factor- SCF) olan, bcl-2 genidir. Bcl-2, 15'ten fazla üyesi olan bcl-2 ailesi içerisinde anti-apoptotik özellik gösteren gruba dahil bir proteindir. Uterin sarkomlarda bcl-2 artışının benign düz kas tümörlerine göre belirgin bir şekilde fazla olduğu ve bu farklılıkların prognostik açıdan önemi çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (11,12). Bcl-2 pek çok dokuda programlı hücre ölümünün düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakla birlikte, lenfosit prekürsörlerinin ve diğer hemotopoetik kök hücrelerinin devamlılığının sağlanması açısından da major bir faktördür. Son yıllarda, SCF ile mast hücrelerindeki KİT reseptörlerinin uyarılması sonucunda

bcl-2 artışının meydana geldiği ve dengenin anti-apoptotik mekanizmaların lehine dönmesi ile kemoterapiye bağlı aneminin önüne geçilebileceğine dair yayınlar dikkat çekmektedir (13,14).

Literatüre bakıldığında, LMS'larda hem bcl-2 hem de C-kit yönünden, leiomyomlar (LM) ile karşılaştırmalı olarak yapılmış çalışmalar bulunmasına rağmen, bcl-2 artışının hangi mekanizmalar ile ortaya çıktığını yada C-kit pozitifliğinin bcl-2 artışı üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını araştırmaya yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda, LMS'larda C-kit pozitiflik oranının tespit edilmesinin yanısıra, bu iki faktör arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1999-2003 yılları arasında opere edilen ve LMS tanısı almış olan 10 vaka ile yine bu dönemde LM tanısı alan hastalar arasından randomizasyonla seçilen 10 vaka belirlendi. Hastaların Patoloji Anabilim Dalı'ndaki parafin blokları çıkartılarak bloklardan alınan kesitler tekrar incelendi ve tanıları doğrulandı. LMS ve LM gruplarına ek olarak LM tanısı alan vakaların normal görünümlü myometriumlarından da kesitler alınarak üçüncü bir grup oluşturuldu. İmmünohistokimyasal boyama için parafin bloklardan hazırlanan 5 mikronluk kesitler, yapıştırıcı madde olarak poli-L-lizin ile kaplanmış lamalar üzerine alındı. Kesitler etüvde 60°C'de 1 saat beklendikten sonra, ksilol ve derecesi giderek azalan oranlarda alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Kesitler sodyum sitrat (pH=6.0) ile 10 dakika kaynatıldı. Spesifik olmayan boyamaları ve zemin boyamasını en aza indirmek için bütün preparatlara 15 dakika süreyle %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulandı. On dakika tamponlanmış salin (PBS) solüsyonunda yıkandı. Bcl-2 için fare monoklonal antikor (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) 1:50 dilüsyonda, anti-human CD117, c-kit için poliklonal tavşan antikor (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) 1:400 dilüsyonda kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyamada streptavidin-biotin kiti (DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA) kullanılarak avidin-biotin-peroksidaz metodu uygulandı.

Bcl-2 pozitifliği için boyanma yoğunluğu değerlendirilerek 1+'den 3+'e doğru derecelendirildi (hafif, orta, şiddetli). C-kit için boyanma yoğunluğunun yanısıra boyanan hücrelerin preparattaki boyanmayan hücrelere olan oranına bakılarak yaygınlığı değerlendirildi. Yoğunluk bcl-2'ye benzer şekilde derecelendirilirken yaygınlık için hücrelerin %10 ve daha fazlasının boyanmış olmasına göre bölgesel (%10-30), orta (%30-60) ve yaygın (> %60) şeklinde derecelendirme yapıldı.

Sonuçların değerlendirilmesinde boyanma oranları yüzde olarak hesaplandı. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS programından faydalanıldı. Grupların C-kit ve bcl-2 açısından karşılaştırılmasında ki kare ( $X^2$ ) testi kullanıldı. C-kit ve bcl-2 arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi.

### BULGULAR

İmmünohistokimyasal boyamalar neticesinde elde edilen veriler Tablo 1'de özet olarak gösterilmiştir. Buna göre LMS'ların %60'ında C-kit pozitifliği mevcut iken bu oranın LM'da % 10 olduğu, myometriumlarda ise bir boyanma olmadığı görülmektedir (Resim 1). Boyanma yoğunluğu LMS'ların büyük kısmında 2+ şeklinde iken boyanan hücre oranlarının C-kit (+) olan 6 LMS'un 5'inde orta ve yaygın biçimde dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. LM'da C-kit pozitifliği ise sadece tek bir vakada tespit edilmiş olup onunda boyanma yoğunluğu 2+ ve dağılımı yaygın olarak bulunmuştur. Myometriumlarda C-kit yönünden bir boyanma elde edilememiştir. Bcl-2 yönünden sonuçlara baktığımızda yine LMS'larda % 60 oranında pozitiflik elde edildiği, boyanma yoğunluğunun ağırlıklı olarak 2+ ve üzerinde olduğu görülmektedir. LM ve myometriumlarda bcl-2 pozitifliği

sırası ile % 30 ve % 40 olup bunlarda da yoğunluk genel olarak 2+ ve üzerinde bulunmuştur (Resim 2). C-kit ve bcl-2 yönünden gruplar karşılaştırıldığında, C-kit ile elde edilen sonuçların gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği (ki kare değeri=11.5,  $p<0.01$ ) tespit edilmiş, grupların pozitiflik yüzdeleri göz önüne alındığında, LMS grubunda boyanma oranlarının LM ve myometrium gruplarına göre daha anlamlı olduğu yorumu yapılmıştır. Bcl-2 açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık görülmemiştir (ki kare değeri =1.9,  $p>0.05$ ).

C-kit pozitifliği ile bcl-2 arasındaki ilişkiye bakıldığında, yoğunluğun 2+ ve üzerinde olduğu dağılımın orta ve yaygın olarak tespit edildiği 5 LMS'un hepsinde de bcl-2 pozitifliğinin 2+ ve daha üzerinde olduğu görülmüştür. Sadece bir LMS'da (c-kit yönünden 1+ yoğunluk ve %10-30 yaygınlık) bcl-2 (-) boyanmıştır. Buna karşılık bcl-2 yönünden 3+ boyanma yoğunluğu gösteren tek vakada C-kit negatif tespit edilmiştir. LM'larda ise C-kit ve bcl-2 pozitifliği sadece tek vakada birliktelik göstermekte iken myometriumlarda iki boya arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. C-kit pozitifliği ile bcl-2 pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel açıdan incelendiğinde, LMS'larda orta düzeyde bir ilişkinin olduğu ( $r=0.583$ ) ancak istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0.077$ ). LM'larda da iki boyama arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 2).

### TARTIŞMA

Uterusa ait sarkomlar tüm uterin malignitelerin yaklaşık olarak %2-4'ünü teşkil etmesine rağmen uterin malignitelere bağlı olarak ortaya çıkan ölümlerin %25'inden sorumlu tutulmaktadır (15,16). Erken evre uterin sarkomlarda, sadece cerrahi ile ümit verici

**Tablo 1.** Grupların C-kit ve bcl-2 pozitifliği yönünden karşılaştırmaları ve boyanma özellikleri

Doku Tipi Grup	n	C-kita				Bcl-2b						
		Pozitif (%)	Yaygınlık		Yaygın	Yoğunluk			Pozitif (%)	Yoğunluk		
			Bölgesel	Orta		1+	2+	3+		1+	2+	3+
Leiomyosarkom	10	6 (60)	1	3	2	1	4	1	6(60)	1	2	3
Leiomyom	10	1(10)	0	0	1	0	1	0	3(30)	1	2	0
Myometrium	10	0(0)	0	0	0	0	0	0	4(40)	1	1	2

<sup>a</sup>Gruplar  $X^2$  ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmuştur ( $X^2$  değeri=11.5,  $p<0.01$ )

<sup>b</sup>Gruplar  $X^2$  ile karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktur ( $X^2$  değeri=1.9,  $p>0.05$ )

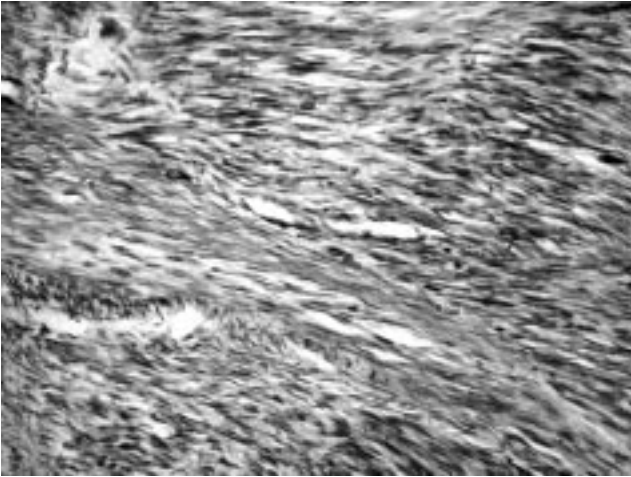
**Tablo 2.** Leiomyosarkom ve leiomyom gruplarında C-kit pozitifliği ile bcl-2 arasındaki ilişki.

Grup	r	p
Leiomyosarkom	0.583	0.077
Leiomyom	0.509	0.133

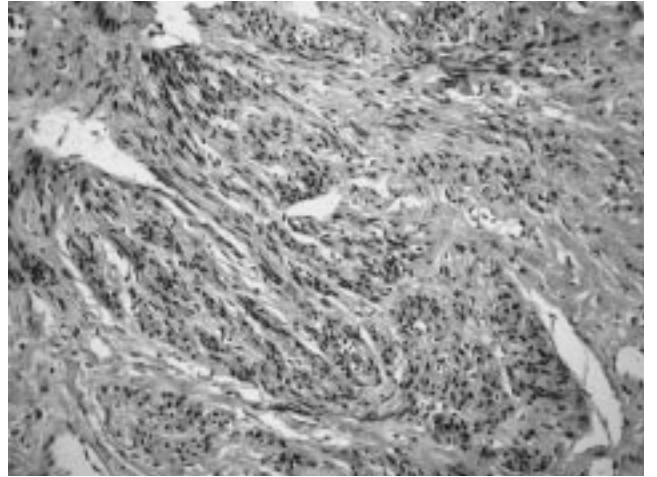
sonuçlar elde edilse de vakaların yarısından fazlası tanı anında evre I'den daha ileri tümörler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca, suboptimal cerrahi uygulanan ya da nüks eden vakalarda, tümörün kemoterapi ya da radyoterapiye yüksek oranda duyarlı olmadığı bilinmektedir (16). Bu sıkıntılı durum, optimal cerrahisi yapılamayan ya da nüks eden GIST ile benzerlik gösterir (17). Son yıllarda, immünohistokimyasal yöntemler ile tespit edilebilen KİT reseptörlerinin,

GIST'in diğer tümörlerden ayırımında yol gösterici olduğu üzerinde durulmaktadır. C-kit mutasyonuna bağlı olarak KİT reseptörü aktivasyonunun tümör oluşumunda primer rol oynadığı ve tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib mesylate, Gleevec) ile yapılan tedavilerin klasik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda yeni bir umut olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (4,18). Bu yayınların ışığında, uterin sarkomlarda da, yeni tedavi alternatifleri oluşturabilmek amacıyla, KİT pozitifliğinin araştırılmasına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır (7-10).

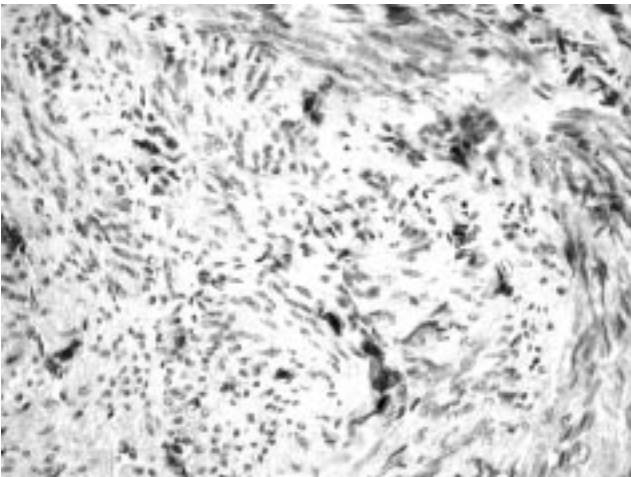
Bizim çalışmamızdaki amaçlardan biri, uterin LMS'larda C-kit pozitifliği sıklığını tespit etmektir. LMS'larda C-kit pozitifliği ile ilgili olarak yapılmış çalışmalarda oran bakımından farklı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Wang ve ark. (9) uterin LMS'larda C-



**A**

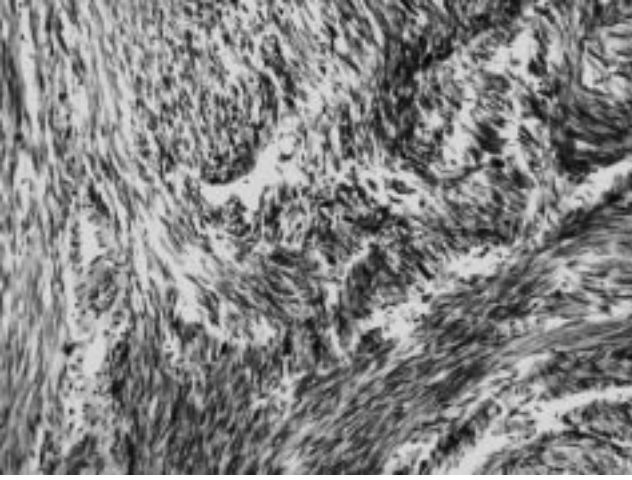
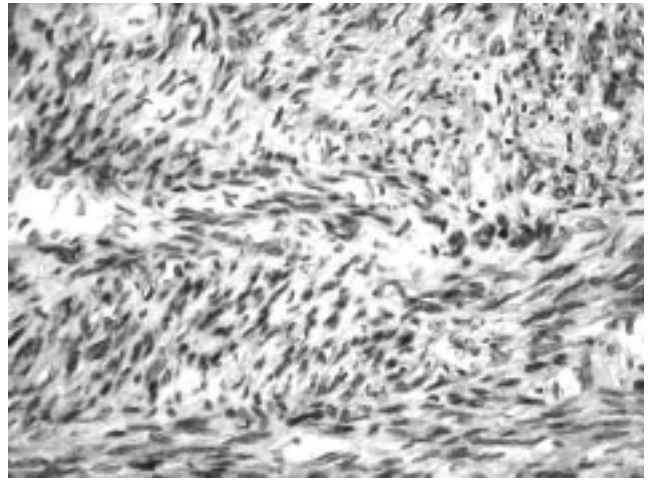
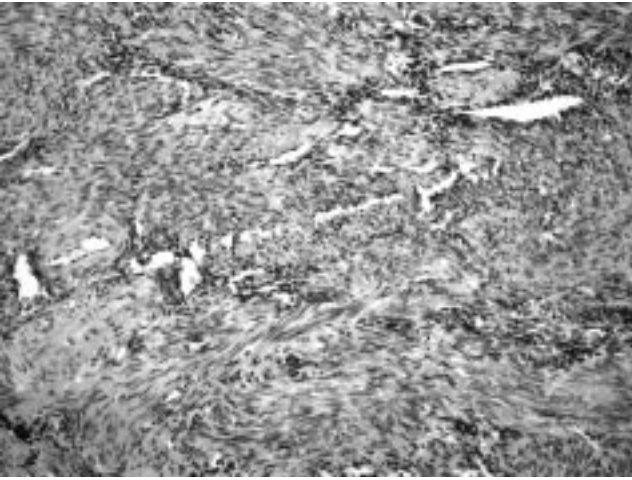


**B**



**C**

**Resim 1.** (A) Leiomyosarkomda anti-KİT immünohistokimya ile pozitif olarak boyanan hücreler kahverengi alanlar şeklinde görülmekte (X200), (B) Leiomyomda anti-KİT immünohistokimya pozitif boyanan hücreler (X200), (C) Myometrium dokusunda anti-KİT immünohistokimya sonrası sadece mast hücrelerinin boyanmış olduğu görülmekte (X400).

**A****B****C**

kit mevcudiyetini gösterebilmek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, tümörlerin %75'inde C-kit pozitifliği tespit etmişlerdir. Arber ve ark'nın (8) yapmış olduğu çalışmada ise 6 LMS'un 4'ünde zayıf C-kit pozitifliği gösterilebilmiştir. Winter ve ark. (10) LMS'lar ile karsinosarkomları C-kit yönünden karşılaştırdıkları çalışmalarında 6 LMS'dan sadece birinde (%6) pozitif boyanma olduğunu, karsinosarkomlarda ise anlamlı bir şekilde yüksek boyanma elde edildiğini bildirmiştir. Buna karşılık Hornick ve ark'nın (19) 10'u uterin LMS'dan oluşan 40 adet yumuşak doku sarkomunu C-kit yönünden inceledikleri çalışmalarında hiçbir vakada immünohistokimyasal boyanma gösterilememiştir. Benzer bir şekilde Oliva ve ark'nın (20) yapmış olduğu çalışmada da incelemeye alınan 9 LMS'un hiçbirisinde pozitif boyanma elde edilememiştir. LMS'larda %75 oranında C-kit pozitifliğinin

**Resim 2.** (A) Anti-bcl 2 immünohistokimyasal boyama ile (A) Leiomyosarkomda (X200), (B) Leiomyomda (X400), ve (C) Myometrial dokuda (X200) pozitif olan hücreler kahverengiye boyanmış şekilde görülmekte.

saptandığı Wang'ın çalışmasında, kullanılan örneklerin İspanyol kökenli kadınlardan elde edildiği, etnik faktörlerin sonuçlar üzerinde farklılığa sebep olabilecek bir parametre olduğu, önceki çalışmalarda etnik farklılıkların belirtilmemiş olmasından dolayı bu yönde bir karşılaştırma yapılamadığı üzerinde durulmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçların, kısmen de olsa kendi bölgemize ya da ülkemize ait LMS'lardaki C-kit pozitifliği yönünden bilgi verdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın diğer bir amacını C-kit pozitifliği ile bcl-2 artışı arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması oluşturmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde, uterin sarkomlarda bu ilişkiyi araştırmaya yönelik olarak planlanmış herhangi bir çalışma mevcut değildir. Hemopoetik sistemde, SCF'lerin KİT reseptörlerine bağlanması neticesinde bcl-2 ailesinde

Yeni bir düzenlemeye neden olmaları ve kök hücreleri apoptosisten korumaları görüşünden yola çıkarak, LMS'larda da KİT reseptör aktivasyonu ile ortaya çıkan hücre çoğalması yanında, bcl-2 artışı ile anti-apoptotik aktivitede bir takım değişikliklerin meydana gelebileceği ve böylece tümörlerde tedaviye karşı direnç gelişebileceği düşünülmüştür. Çeşitli çalışmalarda uterin LMS'larda yüksek bcl-2 pozitifliği gösterilmiş ve bu durumun hastalardaki iyi prognoz ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (11,21). Buna karşılık LMS'larda bcl-2 artışının bu tümörlerdeki kemoterapiye direnç mekanizmalarında önemli bir rol oynayabileceğine dair yayınlar da görmek mümkündür (12). Bu görüşü destekler mahiyette, GIST'de bcl-2 artışının, apoptosisi engellenmesi nedeniyle, tümörün malign davranışı üzerine etkili bir faktör olabileceği üzerinde durulmaktadır (22). Son yıllarda çeşitli tümör tiplerinde, bcl-2 sıklığının azaltılarak tümörlerin kemoterapi ajanlarına duyarlı hale getirilebilmesine yönelik bir takım moleküler tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bcl-2 pozitifliğinin %90'dan fazla olduğu malign melanom vakalarında bcl-2'yi hedef alan sentetik siRNA (small-interfering RNA) bileşikleri buna bir örnek olarak verilebilir (23). Bu bileşik ile birlikte sisplatin kullanılan vakalarda tek başına sisplatin kullanılan vakalara göre belirgin bir tedavi başarısı elde edilmiş olması (%96'ya %25) ileride uterin sarkomlarda da etkin tedavi yöntemleri geliştirilebileceği umudunu doğurmaktadır. Çalışma sonuçlarımıza bakıldığında, bcl-2 pozitifliği yönünden LMS'larda, LM ve miyometriumlara göre oran olarak daha fazla pozitiflik tespit edilmesine rağmen bu farkın anlamlı olmadığı görülmektedir. C-kit pozitifliği ile bcl-2 arasındaki ilişkiye bakıldığında da orta düzeyde bir korelasyonun olduğu ancak bunun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak çalışmamızdaki vaka sayısının sınırlı olmasının, sonuçlar üzerindeki etkisi göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızı bir bütün olarak ele aldığımızda LMS'larda anlamlı bir şekilde yüksek C-kit pozitifliğinin mevcut olduğu ve bu durumun benign olaylardan (LM) ayırıcıda önemli olduğu görülmektedir. Bcl-2 yönünden benign vakalar ile malign olanlar arasında anlamlı bir fark görülmemiş olsa da daha ge-

niş vaka grupları ile farklı uterin sarkom tipleri üzerinde yapılacak çalışmalarla bu iki faktör arasındaki ilişkinin aydınlatılmasının farklı tedavi alternatiflerinin geliştirilmesinde faydalı olacağı kanaatindeyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Majumder S, Brown K, Qiu FH, Besmer P. C-kit protein, a transmembrane identification in tissues and characterization. *Mol Cell Biol* 1988; 8: 4896-903.
2. Migliaccio G, Migliaccio AR, Valinsky J, et al. Stem cell factor induces proliferation and differentiation of highly enriched murine hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 7420-4.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2001; 344: 1031-7.
4. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
5. Elmore LW, Domson K, Moore JR, et al. Expression of c-KIT (CD117) in benign and malignant human endometrial epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 146-51.
6. Tonary AM, Macdonald EA, Faught W, et al. Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2000; 89: 242-50.
7. Klein WM, Kurman RJ. Lack of expression of c-kit protein (CD117) in mesenchymal tumors of the uterus and ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 181-4.
8. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene products (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 28: 498-504.
9. Wang L, Felix JC, Lee JL, et al. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 402-6.
10. Winter WE 3rd, Seidman JD, Krivak TC, et al. Clinicopathological analysis of c-kit expression in carcinosarcomas and leiomyosarcomas of the uterine corpus. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 3-8.
11. Zhai YL, Nikaido T, Toki T, Shiozawa A, Orii A, Fujii S. Prognostic significance of bcl-2 expression in leiomyosarcoma of the uterus. *Br J Cancer* 1999; 80: 1658-64.
12. Hong T, Shimada Y, Uchida S, et al. Expression of angiogenic factors and apoptotic factors in leiomyosarcoma and leiomyoma. *Int J Mol Med* 2001; 8: 141-8.
13. Domen J, Weissman IL. Hematopoietic stem cells need two signals to prevent apoptosis; BCL-2 can provide one of these, Kit/c-Kit signaling the other. *J Exp Med* 2000; 192: 1707-18.
14. Zeuner A, Pedini F, Signore M, et al. Stem cell factor protects erythroid precursor cells from chemotherapeutic agents via up-regulation of BCL-2 family proteins. *Blood* 2003; 102: 87-93.

15. Nordal RR, Thoreson SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907-.
16. Disaia PJ, Creasman WT: *Clinical Gynecologic Oncology*, 5. ed., Baltimore, Mosby-Yearbook Inc., 1997.
17. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
18. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate- a new oral targeted therapy. *N Eng J Med* 2002; 346: 683-93.
19. Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 188-93.
20. Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 403-12.
21. Nakanishi H, Ohsawa M, Naka N, Uchida A, Ochi T, Aozasa K. Immunohistochemical detection of bcl-2 and p53 proteins and apoptosis in soft tissue sarcomas: their correlations with prognosis. *Oncology* 1997; 54: 238-44.
22. Cunningham RE, Abbondanzo SL, Chu WS, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. Apoptosis, bcl-2 expression, and p53 expression in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001; 9: 19-23.
23. Wacheck V, Losert D, Günsberg P, et al. Small interfering RNA targeting bcl-2 sensitizes malignant melanoma. *Oligonucleotides* 2003; 13: 393-400.