

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**PATOLOJİ BÖLÜMÜ**  
**ŞEF: Doç.Dr. Hüseyin ÜSTÜN**

**ENDOMETRİUM HİPERPLAZİ ve KARSİNOMLARINDA**  
**PR ve Bcl-2 EKSPRESYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ayşe Nur DEĞER**

**2003**



## TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım hiçbir konuda yardımını esirgemeyen Şefimiz Sayın Doç. Dr. Hüseyin Üstün'e,

Tezimin hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Şef Yardımcımız Sayın Uzm. Dr. Muzaffer Çaydere' ye,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan bölümümüz başasistan ve uzmanlarına,

Dostluk ve yardımlarını hiçbir zaman unutmayacağım değerli asistan arkadaşlarım ve her zaman desteklerini gördüğüm laboratuvar personeline,

Tezimin istatistiksel çalışmasında yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Ensar Başpınar'a

Beni yetiştiren aileme, asistanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen anneme, oğlum Deniz'e ve eşim Dr. Hakkı Değer'e teşekkür ederim.

Dr.Ayşe Nur DEĞER.  
2003

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
I-GENEL BİLGİLER	
Uterusun embriyolojisi.....	2
Uterusun anatomisi .....	3
Uterusun histolojisi .....	4
Endometrial hiperplaziler.....	8
Endometrial hiperplazi ve Endometrial karsinom arasındaki ilişki.....	10
Atipik endometrial hiperplazi ve iyi diferansiye adenokarsinom arasında ayırıcı tanı.....	11
Endometrium karsinomları.....	12
Endometrium karsinomlarının histopatolojisi.....	13
Endometrium karsinomlarında histopatolojik sınıflandırma.....	14
Histopatolojik ve nükleer grade.....	15
Endometrium karsinomlarının evrelemesi.....	16
Endometrial karsinomlarda prognostik faktörler.....	17
Endometrium karsinomunda tedavi.....	19
Endometrium hiperplazi ve karsinomlarında östrojen ve progesteron reseptörlerinin durumu.....	20
Apoptozis ve Bcl-2.....	22
Embriyonik epitelde Bcl-2 ekspresyonu.....	24
Erişkin dokuda Bcl-2 ekspresyonu.....	24
Bcl-2 nin onkojenik potansiyeli.....	25
Bcl-2 geninin hormonal regulasyonu.....	25
Normal menstruel siklusta Bcl-2 ekspresyonu .....	26
II-MATERYAL VE METOT.....	28
III-BULGULAR.....	31
IV-TARTIŞMA .....	37
V-SONUÇLAR.....	42
VI-RESİMLER.....	44
VII-ÖZET-SUMMARY.....	48
VIII-KAYNAKLAR.....	49



## GİRİŞ VE AMAÇ:

Endometrium karsinomları, kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörüdür. ABD’de en sık görülen kanserler arasında 4. sırada yer almaktadır. ABD’de her yıl 33.000 olgu endometrium kanseri tanısı almakta, her yıl 4000 kişi bu hastalıktan ölmektedir. ( 1, 6, 21, 29, 33, 48, 53, 56, 70 )

Endometrium karsinomu; aşırı östrojen stimülasyonuna bağlı, endometrial hiperplazi zemininde gelişebildiği gibi östrojen stimülasyonu olmadan, de novo gelişebilmektedir (30, 33, 64 ).

Son zamanlarda, apoptozis ve ilgili proteinlerin de endometrial karsinom gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri antiapoptotik bir protein olan Bcl-2 dir ( 42, 48, 50, 63, 72, 73 ).

Bcl-2 ekspresyonu, basit ve kompleks atipisiz endometrial hiperplazilerde yoğun olup, atipik kompleks hiperplazi ve endometrial karsinomada Bcl-2 ekspresyonu azalmaktadır (41, 42, 48, 73). Endometriumda Bcl-2 ekspresyonu hormonal kontrol altında olup, endometrial karsinomda iyi prognozla birlikte olup PR pozitifliği ile koreledir (14).

PR ekspresyonu endometrial hiperplazilerde, karsinomlara göre daha yoğundur. Karsinomlarda PR negatifliği, agresif davranışla birlikte dir.(14, 42).

Bu çalışmada Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümüne gelen 10 basit, 10 kompleks (atipisiz) endometrial hiperplazi, 1 kompleks (atipili) hiperplazi ve 25 endometrial adenokarsinom olgusunda PR pozitifliği ve Bcl-2 ekspresyonu araştırıldı ve korelasyonu değerlendirildi.

## GENEL BİLGİLER

### UTERUSUN EMBRİYOLOJİSİ:

Dişilerde ana genital kanallar müller kanalından gelişir. Genital yollar önce “Coelom” boşluğuna açılır. Sonra “Mesonephros” kanalı ile bağlantı kurarak oraya açılır. Metanephros döneminde karın boşluğu ile bağlantılar ortadan kalktığından, yeni bir kanala gerek vardır ki, bu da ‘Müller kanalı’ dır. Müller kanalı, pilica ürogenitalis lateralis epitelinin kalınlaşması sonucunda huni tarzında bir çöküntü ile belirir. Wolf kanalının yanında aşağı doğru uzanır. Müller kanalları ön tarafta Wolf kanallarını çaprazlayıp yanyana gelirler. Her iki kanalın birbirine değdiği yerdeki epitel ortadan kalkar. Canalis uterovaginalis adı verilen tek bir kanal oluşur ( 36 ).

Erkeklerde bütün müller sistemi ortadan kalkar. Dişide canalis uterovaginalis etrafındaki mezenkim dokusunda bir çoğalma görülür. Bu çoğalan mezenkim, müller kanalı etrafında kalın bir duvar yaparak uterusu oluşturur. Başlangıçta uterus, uterus bicornatus durumundadır. Gelişimin ilerlemesi ile son durumunu alır. Müller kanalının uterusun yapımına katılmayan kısımları tuba uterinaları oluşturur. Canalis uterovaginalisin kaudal kısmı vageni oluşturur ( 36 ).

## UTERUSUN ANATOMİSİ:

Uterus fekondasyona uğramış ovumu içine alan, gelişme sırasında embriyonun bütün ihtiyaçlarını ve yavru oluştuktan sonra dışarı atılmasını, yani dünyaya gelmesini sağlayan bir organdır ( 18, 52 ). Uterus pelvis boşluğunda, mesane ve rektum arasında bulunur. Hamilelik esnasında hacim, şekil ve pozisyonu değişir. Doğumdan sonra eski haline döner ( 2, 52 ).

Uterus anatomik olarak üç kısım halinde incelenir.

1- Korpus uteri 2- İstmus uteri 3- Serviks uteri

Korpus uteri, organın 2/3 üst kısmını oluşturur, önden arkaya basıktır. Korpusun üst kenarı kalın ve yuvarlak olup, fundus uteri ismini alır. Fundus uteri ile uterusun her iki yan kenarının birleşmesiyle oluşan köşelerde tuba uterinaların ağzı bulunur ( 2, 52 ). İstmus; korpus ve serviksi birbirine bağlayan bölümdür (2, 52). İstmusun uzunluğu 1 cm kadardır ( 52 ).

Menstruasyon döneminde uterus ve damarlar büyür, uterus daha yuvarlak bir görünüm alır (2). Gebelik döneminde uterus çok fazla büyür. Sekizinci ayda regio epigastrikaya kadar yükselir. Doğum sonrası eski pozisyonuna döner. Yaşlılarda uterus atrofiye uğrar (2).

Normal bir erişkinde uterus yaklaşık 7 cm uzunluğunda ve 30-40 gr. ağırlığındadır ( 2, 18, 52, 64 ). Uterusun arterleri, a. İnternanın dalı olan A. uterina ile pars abdominalis aortanın dalı olan A. ovarikadır (2).

Venleri, pleksus venosus uterinus'u oluşturur. Buradan çıkan venler V. uterina bu da V. iliaka interna'ya açılır ( 2 ). Uterusun lenfatikleri ise, over ve tubalardan gelen lenfatiklerle birleşerek paraaortik abdominal lenf nodlarına dökülür ( 2, 52 ).



## UTERUSUN HİSTOLOJİSİ:

Uterus , histolojik olarak üç tabakadan oluşur.

1-Tunika mukoza: Endometrium

2-Tunika muskularis: Myometrium

3-Tunika seroza: Perimetrium ( 18, 39 ).

### I- Endometrium:

Endometrium myometriuma sıkıca yapışık olup, arada submukoza yoktur. Epitel ve lamina propriadan ibaret bir mukoza tabakasıdır (18). Endometriumun yüzeyinde titrek tüylü tek katlı prizmatik epitel bulunur. Lamina propria, özel tip bağ dokusudur. Kollajen lifler ve retikulum lifleri ağının aralıklarında bağ dokusu hücreleri, lenfositler ve granülositler bulunur (18, 39, 64).

Bağ dokusu içinde tek sıralı prizmatik epitel ile döşeli basit tubuler bezler bulunur (18). Epitelde nadiren silia izlenir. (18, 39).

Endometrium dokusu overlerden salgılanan östrojen ve progesteron hormonunun etkisi ile puberteden menopoza kadar, overyal siklusa bağlı olarak siklik değişiklikler gösterir (8, 18, 39, 60, 64 ). Östrojen etkisi ile glandüler ve stromal proliferasyon görülürken, progesteron etkisi ile sekretuar diferansiasyon ve stromal desidualizasyon oluşur ( 42 ). Kadınlarda menopoza kadar adult hayat boyunca, endometrial siklik büyüme, doku yenilenmesi ve bunlarla beraber hücre ölümü devam eder (24). Apoptozis, endometrium fonksiyonlarında önemli bir regülatördür (72).

Endometrium dokusu iki bölüm halinde incelenebilir( 18, 39, 64 ).

**A-Pars Bazalis:** Endometriumun, 1/3 bazal bölümüdür. Sıkı bağ dokusundan oluşan L. propria ve bezlerin son kısımlarını içerir (18, 39). Endometriumun, menstruasyon ve doğum ile kayba uğramayan kısmıdır (60, 64).

**B-Pars Fonksiyonali** : Endometriumun 2/3 yüzeyel bölümüdür, 28 günde bir yenilenir. Periyodik değişiklik gösterir ( 18, 39, 64 ). Kadında 28 günlük siklusta 4 evre ayırt edilir;

- 1- Proliferasyon evresi
- 2- Sekresyon evresi
- 3- Menstruasyon veya deskuamasyon
- 4- Rejenerasyon evresi

Proliferasyon döneminde, hasara uğrayan mukozanın tamiri yapılırken, sekresyon döneminde implantasyona hazırlık olacak şekilde , endometrial gland ve L. Propria faaliyetlerinde artış söz konusudur (18 , 39 , 64 ).

**1- Proliferasyon Fazı:** 28 günlük bir siklusta, 4-5 günlük bir kanamadan sonraki 9-10 günlük periyodu içerir. Tipik olarak ovulasyon 14. günde olur. Luteal faz değişmez şekilde 14 gündür. Folliküler faz kişiden kişiye, siklustan siklusa farklılık gösterir. Proliferatif faz erken, orta, geç dönem olarak klasifiye edilir (7 , 30 , 64).

Proliferasyon döneminde, endometrium östrojen hormonun etkisi altında hızla gelişir. Endometrium kalınlığı yaklaşık olarak üç katına çıkar. 1 mm kalınlıktan, 3 mm kalınlığa erişir (18, 39). Erken dönemde ( 4-7. gün ), glandlar küçük ve tübülerdir. Enine kesitlerde halka şeklinde görülür (30, 64). Epitel kübikten, silindirik şekle kadar değişir. Çekirdek, oval şekilli olup, santral ya da bazal yerleşimlidir. Proliferasyon fazının ilerlemesi ile mitoz belirginleşir. Mitoz, hem stroma, hem de glandlarda görülür. Epitel yüksek silindirik olup, pseudostratifikasyon görülür.

Orta proliferatif dönemde (8-10. gün), stromada hafif ve geçici bir ödem görülür. Gland ve damarlardaki büyüme oranı stromadan baskındır. Glandüler epitelde pseudostratifikasyon ve mitoz artmıştır.

Geç proliferatif dönemde (11-14.gün), stroma dens hal alır. Glandlar uzamış olup hafif kıvrıntı gösterir. Pseudostratifikasyon belirgindir (18, 60, 64).

**2- Sekresyon Fazı:** Ovulasyonun olması ile endometrium, korpus luteumdan salgılanan progesteron hormonunun etkisine girer (18, 64). Endometriumda ovulasyona ait morfolojik ilk değişiklik ovulasyondan 48 saat sonra ortaya çıkar (64). Postovulatuvar 2. günde subnukleer vakuoller belirmeye başlar. 3. günde vakuoller belirgindir ve bütün endometrial glandlarda görülür. Bu bulgu ovulasyonun belirtisi olarak kabul edilir (30, 64). 4. günde vakuoller supranukleer hal alır. 5-6. günde gland lümenlerinde sekret görülür. 6.günde intraluminal asidofilik sekresyon pik yapar. 7. günde stromal ödem başlar. 8. günde ödem daha belirgindir. 9.günde spiral arterioller belirgindir. 10. günde arterioller çevresinde predesidual değişiklikler görülür. Nükleuslar yuvarlaklaşır, hücrelerin ortasına yerleşir. 11. günde, predesidual değişiklikler yüzey epiteli altında da görülmeye başlar. 10. günden sonra glandlar içerisinde sekresyon azalır, koyulaşır, glandlar kıvrıntılı hal alır. Bu görünüm postovulatuvar 12 günde belirginleşir, predesidua belirgindir. Stromada polinükleer infiltrat vardır. 13.günde polinükleer infiltrat belirginleşir, çözülme ve hemoraji görülmeye başlar. 14. günde adet başlamasından hemen önce, nekroz ve hemoraji belirgin hal alır (18, 64).

**3- Menstruasyon veya deskuamasyon evresi:** Spiral arterioller birbiri ardına açılır ve yırtılır. Nekrotik endometrium içine kanama olur. Menstruasyon evresi 1.günden 4. güne kadar devam eder. Fonksiyonel tabaka tamamıyla dökülür. Bazal endometrium ise değişmeksizin kalır (18, 39).

**4- Rejenerasyon Evresi:** Menstruasyonun sonunda, hatta vajinal boşalma bitmeden başlar. Rejenerasyon, endometrium bazalisten olur (18, 39).

## **II- Myometrium:**

Düz kabakasından oluşur. Gebelikte myometrium, östrojen etkisinde gelişir. Bu, kas hücrelerinin büyümesi ve hem bölünüp çoğalması ile sağlanır.

## **III- Perimetrium:**

Mezotel tabakası ve altındaki ince bağ dokusundan oluşur.

## **ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER:**

Endometrial hiperplaziler, endometriumda düzensiz gland ve stroma artışı ile seyreden lezyonlardır (30, 60, 64). Histolojik sınıflama yapıldığında spektrumun bir ucunda hiperplaziler, diğer ucunda adenokarsinomlar yer alır. Hiperplazi ile adenokarsinom arasında keskin bir sınır yoktur (30, 40, 64). Endometriumda meydana gelen bu değişikliklerden östrojen hormonu sorumludur. Tedavi edilmeyenlerde, endometrium karsinomu gelişme riski bulunması hiperplazinin önemini artırmaktadır (6, 7, 40, 42, 55, 56).

Östrojen glandlarda proliferasyona sebep olur. Progesteron terminal diferansiyasyonu sağlar. Progesteron olmaksızın, sürekli östrojen stimülasyonu, glandlarda aşırı proliferasyon ve hiperplazi gelişimine neden olur (11, 53). Endometrial hiperplazi, özellikle atipik hiperplazi, karsinom için prekürsördür (21, 55).

Postmenopozal dönemde korpus luteum oluşmadığından progesteron üretilmemekte, sonuçta hiperöstrojenizm ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle postmenopozal dönemde hiperplazi ve karsinomla daha sık karşılaşmaktadır. (30, 64).

Hiperplazi oluşturan nedenlerden başlıcaları :

- Stein – Leventhal Sendromu
- Overin teka ve granüloza hücreli tümörleri
- Östrojenik substratların etki süresinin uzaması  
( Karaciğer ve böbrek yetmezliği )

Endometrial hiperplaziler, çeşitli araştırmacılar tarafından değişik şekillerde sınıflandırılmıştır. Bugün için en geçerli olan Kurman ve Norris ' in 1986 da yaptıkları sınıflamadır (30, 64).

Campell ve Barter ( 1961 )

-Atipik hiperplazi Tip 1

-Atipik hiperplazi Tip 2

-Atipik hiperplazi Tip 3

Tavassoli ve Kraus ( 1978 )

-Kistik hiperplazi

-Adenomatöz hiperplazi

-Atipik hiperplazi

Kurman ve Norris ( 1986 )

-Hiperplazi

\*Basit

\*Kompleks

-Atipik hiperplazi

\*Basit

\*Kompleks

#### 1-Atipisiz basit endometrial hiperplazi :

Proliferatif küçük glandlardan, birkaç sıralı epitelle döşeli, bazal membranı kalın, kistik genişlemeler gösteren glandlara kadar değişen, sırt sırta vermiş glandlar görülür. Nükleuslar oval, düzgün sınırlı, nükleoller belirsizdir. Mitotik aktivite artmıştır. Stroma hücreden zengindir (30, 64).

#### 2-Atipisiz kompleks endometrial hiperplazi :

Glandlarda lümene ve stromaya doğru tomurcuklanma, dallanma ve uzantılar mevcuttur. Glandları döşeyen epitel hücreleri basit hiperplazideki hücrelere benzer ( 30, 64 ).

### 3-Atipik basit endometrial hiperplazi :

Glandlar atipisiz basit hiperplazide görülenlere benzer. Hücrelerde sitolojik ve nükleer atipi mevcuttur. Glandlarda kompleks hiperplazideki yapısal değişiklikler görülmez ( 30, 64 ).

### 4-Atipik kompleks endometrial hiperplazi :

Glandların şekil ve boyutları birbirinden farklıdır. Stromaya doğru uzantılar lümene doğru papiller çıkıntılar ve köprüleşme vardır. Nükleuslar büyük, nükleer membran düzensizdir. Polarite kaybı vardır. ( 30, 64 ).

## **ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ ve ENDOMETRİAL KARSİNOM ARASINDAKİ İLİŞKİ:**

Endometrial hiperplazi ve karsinom arasında ilişki olduğu pek çok çalışmada kanıtlanmıştır. Endometrial hiperplazi, özellikle iyi diferansiye (Tip1) endometrial karsinom için prekürsördür (21, 30, 40, 42, 53, 64).

1-Çoğunlukla endometrial karsinom, endometrial hiperplaziyi takip etmektedir. Özellikle gençlerde ve iyi diferansiye adenokarsinom için bu doğrudur (40, 53, 64). Hertig ve Sommers bir çalışmada endometrial karsinom tanısı alan hastaların 15 yıl veya daha az süre önceki küretaj materyallerinde, anormal histopatolojik değişiklikler saptamışlardır (64).

2-Ancak hiperplazili hastalarda ardışık olarak karsinom gelişimi rölatif olarak daha azdır. Bu yüzden hiperplazi histerektomi endikasyonu değildir (64 ).

3-Şiddetli hiperplazilerde, özellikle atipik hiperplazide karsinom gelişim riski daha yüksektir (21, 55). Endometrial hiperplaziden karsinom gelişiminde apoptozis oranındaki değişikliklerin ve anti-apoptotik proteinlerin rolü olduğu kanıtlanmıştır. ( Bcl-2, Bcl-XL, Bax ), (17, 23, 24, 35, 40, 46, 48 ).

### **ATİPİK ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ ve İYİ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM ARASINDA AYIRICI TANI:**

Atipik hiperplazi ve endometrial adenokarsinom ayrımı, küretaj materyallerinde her zaman kolay değildir (30, 40, 60). Atipik kompleks hiperplazi ile iyi diferansiye adenokarsinom ayrımında kriterler şunlardır:

- 1-Myometrial invazyon en önemli kriter olmakla birlikte, küretaj materyallerinde her zaman değerlendirilemez.
- 2- İnvazyon nedeniyle stromada desmoplastik reaksiyon görülür.
- 3- Karsinomatöz glandlarda kribriiform patern, kompleks papiller yapılar ile nükleer atipi ve mitotik aktivitede artış görülür (30, 64 ).

Bütün bu kriterlerle ayırım çok zor olup ileri tetkikler kullanılabilir. Flow cytometry, PCR bu yöntemlerdendir. Apoptozis ve anti-apoptotik proteinlerin belirlenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. ( Bcl-2, Bax, Bcl-XL, Bcl-XS ) (17, 23, 24, 35, 40, 46, 48, 53).

Bcl-2 endometrial hiperplazilerde, karsinomlara oranla daha yoğun eksprese edilmektedir (17, 23, 35, 40, 46).

P53 ekspresyonu endometrial karsinomlarda yoğun olup ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (48).



## **ENDOMETRİUM KARSİNOMLARI:**

Endometrial karsinomlar kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörüdür (1, 6, 21, 29, 30, 33, 48, 53, 64, 70). ABD de en sık görülen kanserler arasında 4. sıradadır (33, 48, 56).

ABD de her yıl 33.000 endometrial karsinom tanısı konulmakta ve her yıl 4000 kişi bu tümörden ölmektedir (53). Tipik olarak ileri yaşlarda ve postmenopozal dönemde sık görülür (30, 64). Ortalama yaş 63 tür (56).

Endometrial karsinom gelişiminde en önemli risk faktörü hiperöstrojenizmdir. (6, 30, 48, 56, 64). Obezite, Erken menarş, geç menopoz diğer risk faktörleridir (56, 64).

Gebelikte progesteron predominant hormon olup, endometriumun östrojene maruz kalma süresi azalır. Nuliparite endometrial karsinom için risk faktörüdür (56, 64). Menopoz semptomlarını azaltmak için eksojen östrojen kullanımı, karsinom riskini arttırmaktadır (20, 30, 64).

Tamoksifen sentetik anti-östrojen preparat olup meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Tamoksifen, östrojen antagonisti olmasına karşın östrojen reseptörleri için östrojenle yarışmaya girerek parsiyel agonist etki göstermektedir. Reprodüktif çağdaki kadınlarda anti-östrojenik, postmenopozal kadınlarda hafif östrojenik etkisi vardır. Kullanım süresi ve dozu ile ilişkili olarak karsinom riskini arttırmaktadır. (21, 56, 64). Oral kontraseptifler, majör ajan olarak progesteron içerdiklerinden endometrium kanseri gelişimi riskini azaltmaktadırlar (56).

Diabet, radyasyona maruz kalma, polikistik over hastalığı, granüloza-teka hücreli tümörler de endometrium karsinomu için risk faktörü oluşturmaktadırlar. (30, 33, 60, 64).

Endometrium kanseri karsinogenezinde iki farklı yol tanımlanmaktadır (30, 60, 64).

-Klasik yol ( Tip I ) :Aşırı östrojen stimülasyonuna bağlı, endometrial hiperplazi zemininden gelişen tip (33).

-Alternatif yol ( Tip II ) : Zeminde klinik olarak östrojen fazlalığı veya hiperplastik öncü lezyonlar olmadan genelde atrofik endometriumdan gelişen tip (30, 33, 64).

### **ENDOMETRİUM KARSİNOMLARININ HİSTOPATOLOJİSİ:**

Histopatolojik olarak tanımlanan birçok tipi olmakla beraber en sık görülen endometrial malign epitelial tümör; klasik adenokarsinomlardır (%57-80). Bu tümör ışık ve elektron mikroskopik özellikleri ile nonneoplastik endometriumu hatırlattığı için “endometrioid” terimi kullanılır(30, 60, 64, 68).

Endometriumda daha az olarak görülen karsinomlar ise adeno-akantoma, adenoskuamoz karsinoma, papiller seröz karsinoma, şeffaf hücreli karsinoma, musinöz adenokarsinoma, küçük hücreli karsinoma ve metastatik karsinomlardır.

Adenoakantomada, tümöral glandlara benign skuamoz epitel hücreleri eşlik eder (30, 64, 68). Adenoskuamoz karsinomda adenokarsinom ile birlikte skuamoz karsinom bulunur (30, 64 , 68).

Papiller seröz karsinom endometrial karsinomların oldukça agresif bir tipi olup overin papiller seröz karsinomuna benzer (30, 33, 64). Papiller yapılar ve fibrovasküler kor içerir. Yaşlılarda ve genelde atrofik endometrium zemininde gelişir. Prognozu kötüdür.

(30, 33, 64). İyi diferansiye endometrioid adenokarsinomun bir formu olan villoglandular tip, çok agresif bir tümör olan seröz papiller karsinomdan ayrılmalıdır (33).

Şeffaf hücreli karsinom, endometrial karsinomların %1.0-5.5'ini oluşturur. Postmenopozal kadınlardagörülür (33). Müsinöz karsinom nadir bir form olup hemen daima iyi diferansiye tiptedir (33).

#### **ENDOMETRİUM KARSİNOMLARINDA HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA:**

- 1- Endometrioid karsinom
  - Adenoakontoma
  - Adenoskuamöz karsinom
  - Siliyalı
  - Sekretuar
  - Papiller ( Villoglandüler )
- 2-Müsinöz adenokarsinom
- 3-Papiller seröz karsinom
- 4-Şeffaf hücreli karsinom
- 5-Küçük hücreli karsinom
- 6-Skuamöz karsinom
- 7-Mikst karsinom
- 8-Metastatik karsinom

### HİSTOPATOLOJİK ve NÜKLEER GRADE:

Histopatolojik grade, FIGO tarafından önerilen histolojik diferansiasyon derecesine göre yapılır (64). Bu değerlendirme yapılırken tümörün diferansiyasyon ve nükleer atipinin derecesi birlikte değerlendirilmektedir.

Buna göre :

**Grade 1:** İyi diferansiye, %5' in altında nonskuamöz veya nonmorular solid büyüme paterni.

**Grade 2:** Orta derecede diferansiye, %6-50 oranında nonskuamöz veya nonmorular solid büyüme paterni.

**Grade 3:** Az diferansiye, %50'den fazla nonskuamöz veya nonmorular solid büyüme paterni

Nükleer grade ( 64 ).

**Grade I:** Nükleuslar yuvarlak ve uniform olup, kromatin dağılımı düzenlidir. Nükleol belirgin değildir.

**Grade II:** Nükleuslar oval olup kromatinde kümelenmeler vardır. Orta büyüklükte nükleol mevcuttur.

**Grade III:** Nükleuslar büyük ve belirgin pleomorfiktir. Kaba kromatin patterni ve büyük irregüler nükleol dikkat çekicidir.

Histopatolojik grade belirlenirken; Yapısal grade ile uyumlu olmayarak belirgin nükleer atipi gösteren grade I ve grade II olan olgular bir üst grade'e alınmıştır. Şeffaf hücreli adenokarsinomlar, Seröz papiller karsinomlar ve Skuamöz hücreli karsinomlarda nükleer grade esas alınır. Skuamöz diferansiyasyon gösteren endometroid karsinomlar, glandüler komponentin nükleer grade'ine göre sınıflandırılır (64) .

## ENDOMETRİUM KARSİNOMLARININ EVRELEMESİ

( FIGO ) ( 64 )

Stage I : Grade 1 , 2 , 3 Tümör korpus uteride sınırlı.

Stage IA : Tümör sadece endometriumda.

Stage IB : Myometriyumun yarısından azında invazyon.

Stage IC : Myometriyumun yarısından fazlasında invazyon.

Stage II : Grade 1 , 2 , 3 Serviks uteri tümörle infiltre.

Stage IIA : Sadece endoservikal glandlar tutulmuş.

Stage IIB : Serviks stroması tümörle infiltre.

Stage III : Grade 1 , 2 , 3 Tümör pelvise yayılmıştır.

Stage IIIA: Serozal invazyon ve/veya adneks tutulumu, ve/veya pozitif peritoneal sitoloji.

Stage IIIB : Vagene yayılım.

Stage IIIC: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarında metastaz.

Stage IV : Grade 1 , 2 , 3 Pelvis dışına yayılım.

Stage IVA: Mesane ve/veya rektum gibi organların mukozasında invazyon

Stage IVB: Batın içi uzak organlar ve/veya inguinal lenf nodlarına metastaz

FIGO stage'i prognozla korele olup , 5 yıllık yaşam Stage I de % 83 Stage II de % 73 , Stage III de % 52 , Stage IV de % 27 dir ( 56 ).

Endometrial karsinomların % 75-80'i Stage I dir.

## **ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA PROGNOTİK FAKTÖRLER**

**1-FIGO stage:** Önemli bir prognostik faktördür (30, 33, 56, 64).

**2-Myometrial invazyon:** Önemli bir prognostik kriterdir (56, 64 ).

**3-Mikroskopik grade:** Endometrial karsinomların çoğunluğu iyi diferansiyedir Grade 2-3 tümörler genelde ileri yaşlarda görülür (30, 64). 5 yıllık yaşam grade 1 tümörde %87, grade 2 lerde %75, grade 3 te % 58 bulunmuştur (56).

**4-Servikal yayılım:** Kötü prognozla beraberdir (64).

**5-Östrojen stimülasyonunun varlığı:** Kronik östrojen stimülasyonu ile oluşan karsinomlar daha iyi prognozludur. Hiperplazi ile ilişkili olan karsinomlar daha iyi prognozludur (30, 56, 64).

**6-Mikroskopik Tip:** Endometrial karsinomlarda skuamoz metaplazi ve skuamoz diferansiasyonun prognostik anlamı yoktur (56). Papiller karsinom agresif ve malign gidişli bir tümördür (33,56). Papiller seröz karsinomda % 72 oranında ekstrauterin metastaz vardır. 5 yıllık yaşam stage I ve stage II tümörlerde %36-40 arasındadır. Stage III ve stage IV tümörlerde 5 yıllık yaşam çok düşüktür ( 56 ). Şeffaf hücreli karsinom agresif gidişlidir (56, 64). Grade 1 endometrioid adenokarsinom ve adenoakantoma iyi prognozla birlikte (64).

**7- Lenf damarı invazyonu:** Kötü prognozla beraberdir (64).

**8- Kan damarı invazyonu:** Kötü prognostik faktördür (56).

**9- Hormon reseptörlerinin durumu:** Endometrial karsinomda Östrojen resptörlerinin (ER) ve progesteron reseptörlerinin (PR) durumu prognoz açısından anlamlıdır ( 7, 9, 16, 20, 32, 34, 45, 49, 76 ) İyi diferansiye tümörler az diferansiye tümörlere göre daha yoğun ER ve PR pozitifliği gösterir (33).

Endometrial karsinomda ER ve PR pozitifliği nukleer grade ve FIGO stage ile ters korelasyon gösterir.(11, 13, 33). Özellikle PR pozitifliği survi açısından iyi tanımlanmış prognostik faktördür (6, 37, 42, 62, 75). ER ve PR negatif olan tümörler daha agresif gidiş gösterir (14, 25). Reseptör negatif hastalarda prognoz kötüdür (4).

**10- P53 overekspresyonu :** P53 ekspresyonu tümör tipi, grade ve stage ile ilişkilidir (64). Endometrial karsinomların % 20 sinde P53 ekspresyonu tespit edilmiştir (26, 29). P53 pozitifliği ilerlemiş stage ve kötü prognoz ile birliktedir (42, 53). P53 pozitifliği papiller seröz karsinom ile birliktelik gösterir (42 , 53 ).

P53 pozitifliği yüksek grade ile birliktedir ve ER ve PR pozitifliği ile ters korelasyon gösterir (48 , 68).

P53 ve Bcl-2 ekspresyonu arasında ters korelasyon olduğu birçok doku için gösterilmiştir. Meme kanseri, kolorektal karsinom, tiroid kanseri, gastrik lenfoma bu dokulardan birkaçıdır (19, 63, 65, 69, 71). Endometrium karsinomu için P53 ve Bcl-2 ekspresyonu arasında ters ilişki olduğu tartışmalıdır (63).

Saegusa ve arkadaşları endometrium karsinomunda P53 ve Bcl-2 ekspresyonu arasında ters ilişki saptamışlardır (44). Taskin ve arkadaşları Bcl-2 ve P53 ekspresyonu arasında sadece grade 1 karsinomda ters ilişki saptamışlardır (48). Roman Miturski ve arkadaşları Bcl-2 ve P53 ekspresyonu arasında ilişki saptamamışlardır (63).

**11- Bcl-2 ekspresyonu:** Literatürde endometrial karsinomda prognoz ve stage ile Bcl-2 ekspresyonu ilişkisi ile ilgili çalışmalar birbirleriyle uyumsuz ve farklıdır (1). Bcl-2 ekspresyonu basit ve kompleks atipisiz hiperplazi gelişiminde rol oynamaktadır. Ancak

atipik hiperplazi ve endometrium karsinomu gelişiminde rolü yoktur (1, 63).

Endometrium karsinomunda hasta yaşı, klinik stage, histolojik grade, histolojik tip, myometrial invazyon ile Bcl-2 ekspresyonu arasında korelasyon gösterilememiştir (63). Yine de normal endometrial dokuda karsinoma göre Bcl-2 ekspresyonu daha yüksek bulunmuştur (23, 35, 46, 73).

**12- DNA ploidy:** Anaploid tümörler az diferansiye olup ileri stage tümörlerdir (29, 64). DNA içeriği, hastalığın klinik gidişi ve histolojik grade ile de ilişkilidir (29).

**13- Malign peritoneal sitoloji:** Endometrial karsinomda malign peritoneal sitoloji % 12 - 20 oranında görülmektedir (56). Stage I de % 17 stage 2 de % 19 , stage 3 de % 68 , stage 4 de % 85 olarak rapor edilmiştir ( 56 ). Malign peritoneal sitoloji kötü prognostik faktördür (56).

Yine prognozla ilgili söylenebilecek bir şey de, rekürrenssiz yaşam aralığı P53, MIB-I, Bcl-2, HER-2 / neu, grade ve histolojik subtip proliferatif indeks ile koreledir, ancak PCNA ve DNA indeks ile rekürrenssiz yaşam aralığı arasında korelasyon gösterilememiştir(1, 29)

### **ENDOMETRİUM KARSİNOMUNDA TEDAVİ:**

Endometrial karsinomda tedavi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve gerekirse pelvik, paraaortik lenfadenektomidir. Radyoterapi eklenebilir (20 , 64).

Progestasyonel ajanlar endometrium karsinomunda küratif değildir, ancak tümör ve metastazlarında geçici regresyon



sağlamaktadır (20). Progesteron tedavisinin ilerlemiş vakalarda yardımcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (20).

Endometrial hiperplaziler, EDNC (endometrial intraepitelyal neoplaziler ) ile karşılaştırıldığında progesterona daha sensitif olup progesteron tedavisine daha iyi yanıt vermektedir (6).

Bcl-2 hormonla regüle edilebilen bir marker olup, progesteron tedavisine iyi cevap veren tümörlerde tedavi sonrası Bcl-2 ekspresyonu önemli derecede azalmaktadır. Son zamanlarda Bcl-2 hormon tedavisine cevabı değerlendirmede klinik olarak kullanılabilir önemli bir marker olarak önerilmektedir (43).

### **ENDOMETRİUM HİPERPLAZİ ve KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN ve PROGESTERON RESEPTÖRLERİNİN DURUMU:**

Hormonlar, hedef organlarında kendi reseptörlerine bağlanarak etki yaparlar. (66, 51). Klasik görüşe göre steroid hormon reseptörlerinin intrasitoplazmik olduğu düşünülmesine karşın monoklonal antikolar kullanılarak yapılan yeni immünohistokimyasal çalışmalar bunların intranükleer lokalizasyonlu olduğunu göstermiştir. (13, 25, 37, 47, 59).

Endometrium dokusundaki reseptör konsantrasyonları siklus boyunca dalgalanmalar göstermektedir (7, 64).

Adetin 5. gününden itibaren östrojen seviyesinin yükselmesiyle proliferatif faz boyunca östrojen reseptör (ER) yoğunluğu da artmaktadır. Ovulasyondan sonra düşen östrojen seviyesi yanında progesteronun da negatif etkisi ile ER yoğunluğu azalmaktadır. Menstural siklus boyunca endometrium progesteron reseptör (PR) seviyeleri değişir. PR seviyesi erken proliferatif fazdan itibaren artar.

Geç proliferatif faz ve erken sekretuar fazda en yüksek değere ulaşır. PR yoğunluğu sekretuar faz boyunca giderek azalır (18, 39).

Endometrial hiperplazilerde PR seviyeleri proliferatif endometriümden daha yüksektir (25, 49). Christine Bergeron ve arkadaşlarının çalışmasında, sitolojik atipi içermeyen hiperplazilerde PR düzeyi daha yüksektir. Atipili hiperplazilerde PR düzeyi düşmektedir (6).

IHK'sal olarak PR pozitif hücre oranı erken proliferatif fazda % 25 in altında iken mid-proliferatif faz boyunca artmakta ve geç proliferatif fazda bu oran %75'e ulaşmaktadır. Bu oran erken sekretuar fazda da devam etmektedir. Mid-sekretuar fazda oran heterojen olarak azalır. Geç sekretuar fazda sıfıra iner. (8).

PR oranı, endometrial hiperplazilerde endometrial karsinomlara göre belirgin olarak daha yüksektir (14). Endometrial dokuda malign yönde değişiklikler, hormon bağımlılığında azalma, ER ve PR kaybı ile beraberdir (14, 42).

Liao ve arkadaşları, Martin ve arkadaşları, Ehrlich ve arkadaşları, reseptör pozitifliği ile prognoz arasındaki ilişkiyi incelemişler, reseptör pozitifliğinin prognozu iyi yönde etkilediğini göstermişlerdir (4, 9, 32).

Ehrlich ve arkadaşları 175 endometrial adenokarsinom olgusunu diferansiasyon derecelerine bakmaksızın incemiş % 52,6 PR pozitifliği , % 80,4 ER pozitifliği tesbit etmişlerdir. PR konsantrasyonu ile histolojik tip, adneks tutulumu, rekürrens arasında ilişki olduğunu, oysa pozitif periteneal sitoloji, retroperiteneal lenf nodu tutulumu, serviks tutulumu, myometrial invazyon derecesi ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır (9).

Creasman ve arkadaşları, Henrik ve arkadaşları da benzer sonuçlar bildirmişlerdir (25, 75, 76). Carcangiu ve arkadaşları endometrial karsinomlarda histolojik tip ile steroid reseptörlerinin yoğunluğu ve boyanma özellikleri konusunda 183 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, endometrioid tip adenokarsinomlarda, adenoskuamoz karsinomlar, şeffaf hücreli karsinomlar ve seröz karsinomlardan daha yoğun boyanma tesbit etmişlerdir (45).

Endometrial karsinomlarda tümör grade yükseldikçe steroid reseptörlerinin konsantrasyonu azalmakta, reseptör pozitifliği gösteren tümörler daha iyi prognoza sahip görülmektedir (29, 20).

### **APOPTOZİS ve Bcl-2**

Apoptozis programlı hücre ölümünü tanımlar (17, 72, 79). Apoptozis multisellüler organizmalarda doku homeostazının sağlanması için yararlı bir fizyolojik hücre kaybı mekanizmasıdır (17, 23, 53).

Apoptozis, immün sistem fonksiyonları ve tümör regresyonunda rol oynar (53). Apoptozis ile ilgili ilk büyük çalışma Staunton ve Gaufney tarafından 1994 de yapılmıştır (53). Staunton ve Gaufney bu çalışmada farklı tümör tiplerinde hücre hassasiyetine bağlı farklı apoptotik oranlar saptamışlardır (53). Prostat karsinomunda apoptozis oranı Gleason skoru ile koreledir (53). Apoptozisde rol oynayan Bcl-2, C-myc, Ha-ras, ABL, p53, gibi birçok onkogen ve tümör süpresör gen tanımlanmıştır (53, 70).

İnsan endometriumunda apoptozis ilk kez 1976 yılında Hopwood ve Levison tarafından tanımlanmıştır (53). Endometriumda apoptozis fizyolojik sıklık değişik göstermektedir. (24, 35, 50).

Erken ve mid-proliferatif fazda apoptozis düşüktür. Geç proliferatif, erken ve mid-sekretuar fazda iyice azalır. Geç sekretuar fazda orta derecede apoptozis vardır. Menstürel fazda yaygın apoptozis görülür (50, 53, 72).

Bugüne kadar onkojenik olaylarda, artmış hücre büyümesi ve proliferasyonu üzerinde durulmuş, günümüzde ise apoptozis regülasyonunda yer alan gen katogorisinin de tümör progresyonunda oldukça önemi olduğu anlaşılmıştır (23).

### **Bcl-2:**

İlk olarak 1984 yılında folliküler lenfomalarda "B cell leukemia and lymphoma 2 gene" olarak tanımlanmıştır (58, 73). Folliküler lenfomalarda t(14:18) translokasyonda tanımlanmıştır. Bu translokasyonda Bcl-2 geni kromozom 14 üzerindeki Ig ağır zinciri ile yanyana gelir ve anormal yüksek seviyelerde Bcl-2 proteini üretilir (58). Ancak bazı folliküler lenfomalarda t(14:18) translokasyonu görülmediği halde Bcl-2 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (58). Bu da neoplastik hücrelerdeki Bcl-2 ekspresyonunun tek nedeninin translokasyon olmadığını göstermektedir (58).

Bcl-2 26 k DA ağırlığında bir onkogen olup öncelikle mitokondria iç membranında, daha az olarak da endoplazmik retikulum ve nukleer membranda lokalizedir (17, 23, 24, 77). Bcl-2 hücre proliferasyonunu etkilemeden , hücre ölümü regülasyonunda rol alan bir onkogendir (35, 58).

Bu ailede yer alan genler iki antagonist guruba ayrılır.

- 1- Hücre ölüm supresörleri : Bcl-2 , Bcl-XL , MCL-1 , A1 , mbcl-x , Ced9

2- Hücre ölüm promotörleri : Bax , Bcl-xs , Bak , Bad

Bu gen ailesinin protein ürünü olan Bcl-2 proteininin, hücre ölümünü uyaran çeşitli durumlarda başlayan apoptozisi engelleyerek hücre ömrünü uzattığı gösterilmiştir (23, 35, 40, 58, 73, 78).

Bcl-2 proteininin mitokondrial fonksiyonu değiştirerek hücreleri apoptozisten koruduğu düşünülmektedir. Fakat mitokondriyal DNA'sı olmayan hücrelerde de Bcl-2 proteininin apoptozisi engellediği görülmüştür (27, 31, 58)

Bcl-2 proteininin artmış ekspresyonunun, sitozolik kalsiyum seviyesinde azalma, mitokondriyal kalsiyum seviyesinde artma ile birlikte olması da, Bcl-2 proteininin intrasellüler kalsiyum dağılımı regülasyonunda yer aldığını düşündürmektedir (3, 43, 58). Bcl-2 proteininin antioksidan olarak da rol aldığı düşünülmektedir (58).

Bcl-2 apoptozisi engelleyerek hücrelerin yaşam süresini uzatır. Bu da tümör oluşumuna katkıda bulunur ( 35 , 61 , 78 ).

**EMBRİYONİK EPİTELDE Bcl-2 EKSPRESYONU:** Bcl-2 proteini gelişen epitel dokuları tarafından eksprese edilir. Ancak farklılaşmanın spesifik evrelerindeki hücrelerde sınırlıdır. Embriyonik deride sadece saç folliküllerine dönüşecek bazal hücrelerde yüksek seviyelerde eksprese edilirken, derinin diğer alanlarında oldukça azdır (58).

**ERİŞKİN DOKULARDA Bcl-2 EKSPRESYONU:** Erişkin epitel hücrelerinde Bcl-2 ekspresyonu üç guruba ayrılır.

1- Pankreas ve tüm ekzokrin bezlerin duktus hücreleri

2- Bazal keratinositler, intestinal kriptlerin bazal hücreleri gibi kök ve proliferen olan hücreler

3- Endometrium, prostat, meme glandları gibi hormonal stimülasyona cevap veren hücreler. Ayrıca kemik iliği progenitör hücreleri ve nöronlarda da Bcl-2 ekspresyonu vardır (28, 58, 63, 73, 78).

**Bcl-2 NİN ONKOJENİK POTANSİYELİ;** Bcl-2'nin onkojenik potansiyeli ilk olarak folliküler lenfomalar ile birlikteliği nedeni ile ortaya konulmuş, daha sonra *invivo* ve *invitro* çalışmalar ile non-epitelial hücrelerde gösterilmesi ile desteklenmiştir (10, 58, 63, 72, 73, 74).

Bcl-2'nin rol aldığı hücre yaşamında, mitoz hızı ve hücre proliferasyon hızı düşüktür. Bcl-2 onkogeni ile aktive olan hücreler ancak diğer onkogenlerde oluşan mutasyonlar ile hücre siklusu stimüle olursa, proliferatif tümör hücreleri haline dönüşürler (58).

Bcl-2, bulunmaması gereken epitel hücrelerinde mevcutsa, bu hücreler anormal olarak çoğalıp, neoplastik büyüme için potansiyel odak oluştururlar (58). Bcl-2 ekspresyonu ile hücre yaşam süresinin uzaması, viral enfeksiyonlar, kromozomal anomaliler gibi hücresel değişiklikleri artırır. Bu da malign transformasyon ile sonuçlanır (58). Nazofarinks, meme, prostat, mide, kolorektum, tiroid, akciğer gibi birçok tümörde Bcl-2 geninde translokasyon gösterilemediği halde Bcl-2 ekspresyonu belirlenmiştir. (58, 78).

**Bcl-2 GENİNİN HORMONAL REGULASYONU:** Dokularda Bcl-2 ekspresyonu kompleksdir (58). Bcl-2 ekspresyonu prostatta androjen stimülasyonu ile ters korelasyon gösterirken (38, 42, 58, 67) endometriumda proliferatif aktivite ile paralellik göstermektedir. (58, 73).

## NORMAL MENSTUREL SIKLUSTA Bcl-2 EKSPRESYONU:

Bcl-2, hormonal kontrol altındaki normal endometriumda eksprese edilen bir proteindir (22, 48, 54). Bcl-2 endometrial gland ve stroma ile myometrial düz kas hücrelerinde ekspresse edilmektedir (77).

Bcl-2 özellikle endometriumun bazal ve fonksiyonel tabakasında eksprese edilir (77). Mensturel siklusun evresine göre ekspresyon paterni değişmektedir (73). Bcl-2 ekspresyonu normal endometriumda proliferatif fazda belirgindir (48). Mid-proliferatif fazda Bcl-2 ekspresyonu en yüksek düzeyde iken geç sekretuar, premensturel ve mensturel fazda oldukça azalır ve kaybolur (53, 73, 77).

Bcl-2 düzeyinin östrojen ve progesteron ile ilişkili siklik paterni, ekspresyonunun overiyen hormonlarla regüle edildiğini göstermektedir (77).

Deneysel çalışmalarda anti-progesteron proliferatif endometriumun devamı sağlanarak, bu durumda Bcl-2 ekspresyonunun yoğun olduğu gösterilmiştir (12, 14).

Endometrial hiperplazilerde Bcl-2 güçlü pozitifdir (5, 48, 73). Basit hiperplazide reaktivite proliferatif endometriuma göre daha belirgindir. Bcl-2' nin hiperplazide güçlü ekspresyonu, östrojen regulasyonu ile ilintili olduğunu düşündürmektedir (48).

Literatüre göre Bcl-2 basit hiperplazide rol oynamaktadır fakat basit hiperplaziden atipik hiperplazi veya karsinoma dönüşümde rolü yoktur (23, 48, 73). M. Taskin ve arkadaşlarının (48) Theodore ve arkadaşlarının (73) bulguları da bu yöndedir.

Hiperplazi ile karşılaştırıldığında endometrial karsinomda Bcl-2 ekspresyonu daha azdır (23, 46, 48, 73). Endometrial doku içerisindeki malign değişiklikler hormon bağımlılığında azalma, özellikle östrojen ve progesteron reseptörlerinin kaybı ile karakterizedir (14, 42).

Endometrial karsinomlarda steroid reseptörlerinin negatifliği, Bcl-2 ekspresyonu olmayışı ile beraberdir (14, 42). Bazı yayınlarda ER ve PR içeren tümörlerde tümör progresyonunu sağlayan onkogenler daha az bulunduğundan tümör büyümesinin yavaş olduğu bildirilmektedir (14). Tümör gelişimi sadece hücre proliferasyonuna değil hücre ölümündeki azalmaya da bağlıdır. Bu da apoptozis ile ilgili proteinlerle ilgilidir (14). Hem endometrial hiperplazi hem de endometrial karsinomlarda, Bcl-2 ekspresyonu PR pozitifliği ile koreledir (14, 42, 48).

Bcl-2 ve PR pozitif malign endometrial hücrelerin, normal proliferatif endometriumla benzer fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir (14). Endometrial karsinomda Bcl-2 ve PR pozitifliği korele olup, Bcl-2 ekspresyon kaybı ve PR negatifliği, invazyon, metastaz ve agresif gidişle birlikte (14, 42, 48).

Makoto Saegusa ve arkadaşlarının çalışmalarına göre endometrial karsinomlarda, tubuler paternde Bcl-2 ekspresyonu, solid paterne göre daha yüksektir (42). Gene aynı çalışmada solid paternde Bcl-2 ekspresyonu ve PR pozitifliği arasında korelasyon görülmezken, tubuler paternde pozitif korelasyon bulunmuştur (42).



## MATERYAL VE METOT:

2002 ve 2003 yıllarında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümüne gelen 10 basit endometrial hiperplazi (atipisiz), 10 kompleks endometrial hiperplazi (atipisiz), 1 kompleks endometrial hiperplazi (atipili) ve 25 endometrial adenokarsinom olgusu çalışmaya dahil edildi.

Olgu	P.C.	Histerektomi	Toplam
Basit (atipisiz) En. Hiperplazi	10	-	10
Kompleks (atipisiz) En.Hi.	10	-	10
Kompleks (atipik)	1	-	1
Endometrial Adenokarsinom	19	6	25
<b>Toplam</b>	<b>40</b>	<b>6</b>	<b>46</b>

**Tablo 1:** Olguların elde edilmiş şekli

Basit ve kompleks (atipili / atipisiz ) endometrial hiperplazi olgularının tamamı Probe-C materyali idi. Endometrial adenokarsinom olgularına ait örneklerden 6'sı histerektomi materyali, diğer 19 olgu Probe-C materyali idi. Karsinomların tamamı endometrioid adenokarsinomdu. Probe-C materyallerinde grade verilmeyip, 6 histerektomi materyalinden 3' ü grade 1, 2'si grade 2, 1'i grade 2 ( adenoskuamöz tip ) olarak değerlendirildi.

Grade	Vaka Sayısı
Grade 1 (endometrioid adenokarsinoma)	3
Grade 2 (endometrioid adenokarsinom)	2
Grade 2 (endometrioid-adenoskuamöz tip)	1
<b>TOPLAM</b>	<b>6</b>

**Tablo 2 :** Histerektomi materyallerinde grade

Probe-C ve histerektomi materyallerine ait parafin bloklar 5 mikron kalınlığında kesilip Hematoksilen-Eozin (H.E.) ile boyanarak değerlendirildi. Değerlendirmede hiperplaziler için Kurman ve Norris'in 1986 yılında yaptığı sınıflama, karsinomlar

için ise FIGO grade ve stage'i baz alındı (64). Bloklardan hazırlanan kesitler polilizinli lamlara alındı ve PR, Bcl-2 ile boyandı. PR için "Lab-vision (Klon SP2, epitope 412-526aa)", Bcl-2 için "DAKO, (Klon 124, subklas Ig G1, Kapa kod N1587)" kullanıldı.

Endometrial gland epitel hücrelerinde Bcl-2 için sitoplazmik boyanma, PR için ise nükleer boyanma değerlendirildi. Bcl-2 için pozitif kontrol olarak tonsil kesitleri kullanıldı. Ayrıca endometrial stromadaki lenfositler de internal kontrol olarak alındı. PR için endometrial stromal ve myometrial hücreler pozitif kontrol olarak kullanıldı.

IHK değerlendirme için Makato Saegusa ve arkadaşlarının kullandığı indeks baz alındı (42) .

Bcl-2 ve PR için endometrial glandlarda boyanma yüzdesi :

1- % 10 dan az

2- % 10-30

3- % 30-50

4- % 50 den fazla

Boyanma yoğunluğu:

0 : Negatif

+1 : Zayıf boyanma

+2 : Orta derecede boyanma

+3 : Kuvvetli boyanma

( İnternal pozitif kontrol +3 kabul edildi )

Hem Bcl-2 hem progesteron için boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğuna ait rakamlar çarpılarak boyanma indeksi bulundu.

İndeks : 0 : Boyanma negatif

1-5 : Zayıf boyanma

6-8 : Orta derecede boyanma

9-12 : Kuvvetli boyanma olarak değerlendirildi.

İstatistik hesaplamalarda MINITAB for Windows Ver. 13.0 istatistik Paket Programı kullanılmıştır. İndeks değerleri arasında bir ilişki olup olmadığı Spearman Rank Korelasyon Katsayısı hesaplanarak araştırılmıştır. Oranların birbirleriyle karşılaştırılması ise ORANLARA İLİŞKİN Z-Testi ile yapıldı.

## BULGULAR:

Histerektomi materyallerinde Grade I endometrial adenokarsinom (endometrioid tip) olarak tanı alan 3 olguda myometriyumun yüzeyel 1/2'sinde invazyon vardı. Grade 2 endometrial adenokarsinom (endometrioid tip) olarak tanı alan olguların birinde myometriyumun yüzeyel 1/2'sinde, diğer olguda myometriyumun 1/2'sinden fazlasında invazyon vardı.

Grade 2 endometrial karsinom (adenoskuamöz tip) olarak tanı alan 1 karsinomda myometriyumun 1/2'sinden fazlasında invazyon görüldü. 6 vakadan hiçbirinde lenf nodu metastazı veya pozitif peritoneal sitoloji yoktu.

Olgu	Tip	Grade	Myometrial invazyon	LN metastazı	Periteneal sitoloji
M206072	Endometrioid tip	1	Yüzeyel 1/2	(-)	(-)
M204191	Endometrioid tip	1	Yüzeyel 1/2	(-)	(-)
M300041	Endometrioid tip	1	Yüzeyel 1/2	(-)	(-)
M201206	Endometrioid tip	2	Yüzeyel 1/2	(-)	(-)
M205366	Endometrioid tip	2	½'den fazla	(-)	(-)
M205886	Endometrioid adenoskuamoz tip	2	½'den fazla	(-)	(-)

**Tablo 3:** Histerektomi materyallerinde grade ve myometrial invazyon

Çalışmaya alınan olgularda İHK değerlendirilme sonuçları:

Protokol no	Bcl-2			Progesteron		
	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks
M203364	4	+3	12	4	+3	12
M209736	4	+3	12	4	+3	12
M211118	3	+2	6	4	+3	12
M211125	4	+3	12	4	+3	12
M203721	4	+3	12	4	+3	12
M202306	3	+2	6	3	+2	6
M202896	3	+2	6	4	+3	12
M211244	4	+3	12	3	+3	9
M203363	4	+3	12	4	+3	12
M203815	4	+3	12	4	+3	12

Tablo 4 : Basit endometrial hiperplazi

Protokol no	Bcl-2			Progesteron		
	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks
M209607	4	+3	12	4	+3	12
9/06/305	4	+3	12	4	+3	12
M212961	3	+2	6	4	+2	2
M212768	1	+1	1	3	+2	6
M207980	3	+2	6	3	+2	6
V/08/80	4	+3	12	4	+3	12
V03444	3	+2	6	4	+3	12
M213342	2	+2	4	2	+2	4
0/08/97	3	+2	6	4	+3	12
M212287	4	+3	12	4	+3	12

Tablo 5 : Kompleks endometrial hiperplazi (atipisiz)

Protokol no	Bcl-2			Progesteron		
	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks
V06/305	0	0	0	0	0	0

Tablo 6 Kompleks endometrial hiperplazi (atipili)

Protokol no	Bcl-2			Progesteron		
	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks	Boyanma %	Boyanma yoğunluğu	İndeks
M206072	0	0	0	0	0	0
M204191	3	+3	9	3	+3	9
M200041	0	0	0	0	0	0
M201206	0	0	0	0	0	0
M205366	0	0	0	0	0	0
M205886	1	+2	2	1	+2	2
V01/95	0	0	0	0	0	0
0/08/21	2	+2	4	3	+3	9
T/01/223	1	+1	1	0	0	0
08/08/00	4	+2	8	4	+3	12
M30353	0	0	0	0	0	0
M205404	3	+2	6	3	+2	6
V03/522	0	0	0	1	+2	2
V/01/174	3	+2	6	3	+2	6
M201438	3	+2	6	2	+2	4
T/02/430	1	+1	1	3	+2	6
V11/025	4	+3	12	4	+3	12
T/02/334	0	0	0	0	0	0
M211082	4	+3	12	1	+2	2
0/08121	0	0	0	1	+2	2
T/01/223	1	+2	2	1	+2	2
V01/174	0	0	0	2	+3	6
0/11/509	4	+3	12	4	+3	12
M209458	1	+2	2	4	+3	12
V08/08	0	0	0	0	0	0

Tablo 7: Endometrial adenokarsinom

Basit endometrial hiperplazili 10 olgunun tamamı (%100) **Bcl-2** ile pozitif boyanmıştır. (7 olgu kuvvetli (% 70), 3 olgu orta derecede (%30))

Basit endometrial hiperplazili 10 olgunun tamamı (%100) **PR** ile pozitif boyanmıştır. (9 olgu kuvvetli (%90), 1 olgu orta derecede (%10))

Kompleks endometrial hiperplazili (atipisiz) 10 olgunun tamamı (%100) **Bcl-2** ile pozitif boyanmıştır. (4 olgu kuvvetli (%40), 4 olgu orta derecede (%40) 2 olgu zayıf (%20)).

Kompleks endometrial hiperplazide (atipisiz) 10 olgunun tamamı (% 100) **PR** ile pozitif boyanmıştır. (7 olgu kuvvetli (%70), 2 olgu orta derecede (%20) 1 olgu zayıf (%10)).

Kompleks (atipili) hiperplazi tanısı alan bir olgu **Bcl-2** ve **PR** negatifti.

Endometrial karsinom tanısı alan 25 olgunun 14'ü (%56) **Bcl-2** ile pozitif (4 olgu kuvvetli (%16), 4 olgu orta derecede (%16), 6 olgu zayıf pozitif (%24)), 11'i (%44) negatifti.

Endometrial karsinom olgularının 16'sı (%64) **PR** ile pozitif (6 olgu kuvvetli (%24), 4 olgu orta derecede (%16), 6 olgu zayıf pozitif (%24)), 9'u ise (%36) negatif boyandı.

Grade 1, 3 adenokarsinom olgusundan biri **Bcl-2** ve **PR** ile kuvvetli pozitif boyanmıştır. Diğer 2 olguda her iki marker ile boyanma olmamıştır.

Grade 2, 2 adenokarsinom ve grade 2 adenoskuamöz (endometrioid ) karsinom olgusunda her iki marker ile boyanma olmamıştır.

	Bcl-2 (%)	PR (%)
Basit Endometrial Hiperplazi (atipisiz)	100	100
Kompleks end.hiperplazi (atipisiz)	100	100
Endometrial karsinom	56	64

Tablo 8: Endometrial hiperplazi ve karsinomlarda Bcl-2 ve PR

Boyama indeksleri	Bcl-2 (%)	PR (%)
Kuvvetli pozitif (9-12)	70	90
Orta derecede poz.(6-8)	30	10
Zayıf poz.( 0-5)	0	0
Negatif	0	0

Tablo 9: Basit (atipisiz) endometrial hiperplazide Bcl-2 ve PR

Boyama indeksi	Bcl-2 (%)	PR (%)
Kuvvetli pozitif (9-12)	40	70
Orta derecede poz ( 6-8)	40	20
Zayıf pozitif (0-5)	20	10
Negatif	0	0

Tablo 10: Kompleks (atipisiz) endometrial hiperplazide Bcl-2 ve PR

Boyama indeksi	Bcl-2 (%)	PR (%)
Kuvvetli pozitif (9-12)	16	24
Orta derecede poz ( 6-8)	16	16
Zayıf pozitif (0-5)	24	24
Negatif	44	36

Tablo 11: Endometrial karsinomlarda Bcl-2 ve PR

Basit ve kompleks endometrial hiperplazilerde Bcl-2 ekspresyon oranı (%100) ile Endometrial karsinomlarda Bcl-2 ekspresyon oranı (%56) arasındaki fark her hangi bir istatistik kontrole gerek kalmadan anlamlıdır.



Basit ve kompleks endometrial hiperplazilerde PR pozitiflik oranı (%100) ile Endometrial karsinomlarda PR pozitiflik oranı (%64) arasındaki fark her hangi bir istatistik kontrole gerek kalmadan anlamlıdır.

Basit ve kompleks endometrial hiperplaziler arasında hem Bcl-2 ekspresyonu hem PR açısından anlamlı fark yoktur. İstatistik kontrole gerek kalmadan iki marker için de basit ve kompleks endometrial hiperplazi olgularının tamamı pozitif boyanmıştır.

Basit ve kompleks endometrial hiperplazilerde Bcl-2 ve PR ekspresyonu oranları paralellik göstermektedir.

Basit endometrial hiperplazilerde Bcl-2 ekspresyonu için kuvvetli pozitiflik ile orta derecede pozitiflik oranları arasında fark istatistik olarak anlamlıdır ( $P<0.01$ ); PR için kuvvetli pozitiflik ile orta derecede pozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P<0.01$ ).

Kompleks (atipisiz) endometrial hiperplazilerde Bcl-2 ekspresyonu için kuvvetli pozitiflik ile zayıf pozitiflik oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $P<0.01$ ) bulunmuştur; PR için kuvvetli pozitiflik oranı ile zayıf pozitiflik oranları arasındaki fark istatistik olarak anlamlıdır ( $P<0.01$ ).

Basit ve kompleks atipisiz endometrial hiperplaziler hem Bcl-2, hem PR için istatistik olarak anlamlı kuvvetli ve orta derecede pozitif boyanma göstermiştir.

Endometrial karsinomlarda, hiperplazileri göre Bcl-2 ve PR boyanma yüzdesi anlamlı derecede düşük olup; ancak karsinomlarda Bcl-2 ve PR için kuvvetli, orta derecede ve zayıf boyanma arasında istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bcl-2 ve PR arasında korelasyon değerlendirildiğinde ;

Basit endometrial hiperplazilerde Bcl-2 ekspresyonu ve PR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ( $P<0.05$ )

Kompleks endometrial hiperplazide (atipisiz) Bcl-2 ekspresyonu ve PR arasında pozitif korelasyon vardır ( $P<0.05$ ). Endometrial karsinomda Bcl-2 ekspresyonu ve PR arasında pozitif korelasyon vardır ( $P<0.01$ ).

## **TARTIŞMA:**

Hiperöstrojenizm endometrial karsinom gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir (6, 30, 53, 56, 64). Hiperöstrojenizmle birlikte olan endometrial karsinomlar hiperplazi zemininde gelişirler, grade ve stage'leri genellikle düşüktür ve iyi prognozludurlar (73). De novo gelişen tip, genellikle yüksek grade ve stage'lidir ve prognozu kötüdür (73).

Son zamanlarda apoptozis ve apoptozisle ilgili proteinlerin de endometrial karsinom gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (48, 50, 72 , 73).

Bu proteinlerden Bcl-2, kromozom 18 de lokalizedir. Bcl-2 ekspresyonu apoptotik hücre ölümünü inhibe ederek hücre ömrünü uzatmaktadır. Bcl-2 geni onkogen sınıfındadır , proliferasyon olmaksızın hücre ömrünü uzatır (73).

Endometrial epitelde Bcl-2 ekspresyonu kısmen hormonal kontrol altındadır. Endometriyumda Bcl-2 proliferatif faz boyunca eksprese edilir. Proliferatif faz sonunda en yüksek düzeydedir. Sekresyon fazında Bcl-2 ekspresyonu kaybolur (73).

Bcl-2 ekspresyonu östrojen ve progesteron seviyesi ile regüle edilmektedir. Östrojen seviyesinin yüksek olduğu endometrial karsinomlarda Bcl-2 ekspresyonu yüksektir (73). Endometrial hiperplazilerde Bcl-2 difüz ve yoğun pozitifdir (73). Kompleks atipik hiperplazi ve endometrial karsinomda Bcl-2 ekspresyonu fokal ve daha az yoğundur. Bcl-2 basit ve kompleks (atipisiz) hiperplazi gelişiminde rol oynamakta ancak kompleks atipik hiperplazi ve karsinom gelişiminde rol oynamamaktadır (73).

Ayrıca endometrial doku içerisindeki malign değişiklikler hormon bağımlılığında azalma, ER ve PR kaybı ile birlikte (14).

ER ve PR pozitif karsinomlarda survayv iyi olma eğilimindedir. ER ve PR negatifliği agressif davranış ile birlikte (14).

Önemli bir bulgu da PR pozitif ve Bcl-2 pozitif karsinomlar arasındaki yakın ilişkidir. Bcl-2 ekspresyonu hormonal kontrol altında olup hem endometrial hiperplazi hem endometrial karsinomlarda PR mevcudiyeti ile pozitif korelasyon gösterir (14). PR ve Bcl-2 pozitif endometrial karsinomlar, iyi histolojik görünüm, düşük histolojik grade, yüzeysel myometrial invazyon ve iyi klinik gidişle birlikte (14).

Normal endometrial dokuda Bcl-2 regülasyonu hormon bağımlıdır. PR pozitif, Bcl-2 eksprese eden malign endometrial hücrelerin normal proliferatif endometriumla yakın ilişkili fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir (14). PR negatif endometrial neoplaziler agressif davranış gösterir (14).

Efthimious Sivridis ve arkadaşları 164 endometrial karsinom için PR pozitifliğini %32 bulmuştur. Bu çalışmada PR kaybı non-endometrioid karsinomlarda anlamlı derecede artmaktadır. Bcl-2 ekspresyonu kaybı ile koreledir ve agressif gidiş gösterir (14).

Liao ve arkadaşları grade I tümörlerde PR pozitifliğini %92 , grade 3 tümörlerde % 44 bulmuşlardır (4). Grade yükseldikçe PR pozitifliği yüzdesi düşmektedir (4).

Ehrlich ve arkadaşları 175 endometrial karsinomda %52,6 PR pozitifliği bulmuşlardır (15).

Endometrial karsinomlarda PR pozitiflik oranı literatürde % 92 ile % 32 arasında değişmektedir. Bu oran farkı histolojik tip ve grade ile ilgilidir. Ancak, endometrial hiperplazilerde PR pozitifliği, karsinoma göre belirgin derecede yüksektir (4,14).

Çalışmamızda PR için basit ve kompleks (atipisiz) hiperplazilerde %100, endometrial adenokarsinomlarda %64 pozitiflik bulduk. Basit ve kompleks atipisiz hiperplazi olguları istatistiksel olarak anlamlı oranda kuvvetli ve orta derecede pozitif boyandı. Bir atipik hiperplazi olgusu PR ile negatifti. Hiperplazilerde, karsinomlara göre, istatistiğe gerek bırakmayacak şekilde anlamlı yoğun boyanma olup sonuçlar literatürle uyumluydu.

Bcl-2 ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, Linda B. ve arkadaşları, endometrial karsinomda, Bcl-2 ekspresyonunu nonatipik hiperplazi ve atipik hiperplaziye göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (40).

Hassan M. ve arkadaşlarının çalışmalarında Bcl-2 pozitif hücrelerin ortalama değeri hiperplastik endometriyumda %9.70, endometrial karsinomda %6,79 'dur. Grade 3 karsinomda oran % 3.10 'a düşmektedir (23).

Katsuji K. ve arkadaşları, atipisiz endometrial hiperplazilerde Bcl-2 ekspresyonunu, atipik hiperplazi ve endometrial karsinoma göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (35). Endometrial karsinomda grade 1 , 2 ve 3 arasında Bcl-2 ekspresyonu açısından anlamlı fark görmemişlerdir (35).

Hassan M. ve arkadaşları başka bir çalışmalarında basit hiperplazide %92, kompleks hiperplazide %100 Bcl-2 reaktivitesi bulmuşlardır. Grade I karsinomda %54, Grade 2 de %18, Grade 3 de %57 pozitiflik tespit etmişlerdir, bu çalışmada Bcl-2 ile grade arasında anlamlı ilişki yoktu (24).

Theodore ve arkadaşlarının 4/4 kompleks hiperplazide , 1/4 kompleks atipik hiperplazide ve 10/29 karsinomda Bcl-2 pozitif bulunmuşlardır (73).

Taskin ve arkadaşlarının çalışmasında 57 endometrial karsinomdan 42'sinde Bcl-2 pozitif ve bu çalışmada Bcl-2 ekspresyonu stage ve grade ile ilişkili bulundu (48). Özellikle PR pozitifliği ile koreleydi (48).

Roman Miturski ve arkadaşlarının çalışmasında proliferatif endometriyumda %40, basit hiperplazide %80, kompleks hiperplazide %80 Bcl-2 ekspresyonu vardı (63). Endometrial karsinomda ise Bcl-2 ekspresyonu %28 bulundu (63). Bu çalışmada Bcl-2 ekspresyonu basit ve kompleks hiperplazi (atipisiz) gelişiminde rol oynamakta, fakat karsinom ve atipik hiperplazi gelişiminde rol oynamamaktadır şeklinde değerlendirilmiştir (63).

Makato S ve arkadaşları, endometrial karsinomda Bcl-2 ekspresyonunu tubuler komponentte %78,4 solid komponentte %50 bulmuşlardır; aynı çalışmada PR pozitifliği tubuler komponente %86,4 solid komponentte %52,3'tür Bu çalışmada PR ile Bcl-2 arasında pozitif korelasyon vardır. 15 endometrial hiperplazi örneği PR ile çeşitli derecelerde pozitif boyanmıştır (42).

Çalışmamızda, Bcl-2 ekspresyonu basit ve kompleks hiperplazi (atipisiz) olgularının tamamında pozitif (%100). Basit ve kompleks endometrial hiperplazi olgularında Bcl-2 için istatistiksel olarak anlamlı orta ve kuvvetli boyanma olup sonuç literatürlerle uyumludur. Kompleks atipik hiperplazili bir olguda Bcl-2 negatifti. Endometrial karsinomda ise Bcl-2 ile %56 pozitiflik mevcuttu. Karsinomlarda, hiperplazilere göre istatistiğe gerek bırakmayacak şekilde az sayıda olguda ekspresyon olup, kuvvetli, orta, zayıf

boyanma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bcl-2 ekspresyonu için elde ettiğimiz sonuçlar da literatürle uyumludur.

Hem kompleks endometrial hiperplazi hem karsinom için PR ve Bcl-2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptandı. Bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumludur. (14,42 ). Efthimios Sivridis ve arkadaşları 164 endometrial karsinom olgusunda Bcl-2 ve PR arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (14 ). Makoto Saegusu ve arkadaşları hem endometrial hiperplazi hem endometrial karsinomlarda (tubuler komponente ) Bcl-2 ve PR arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (42).

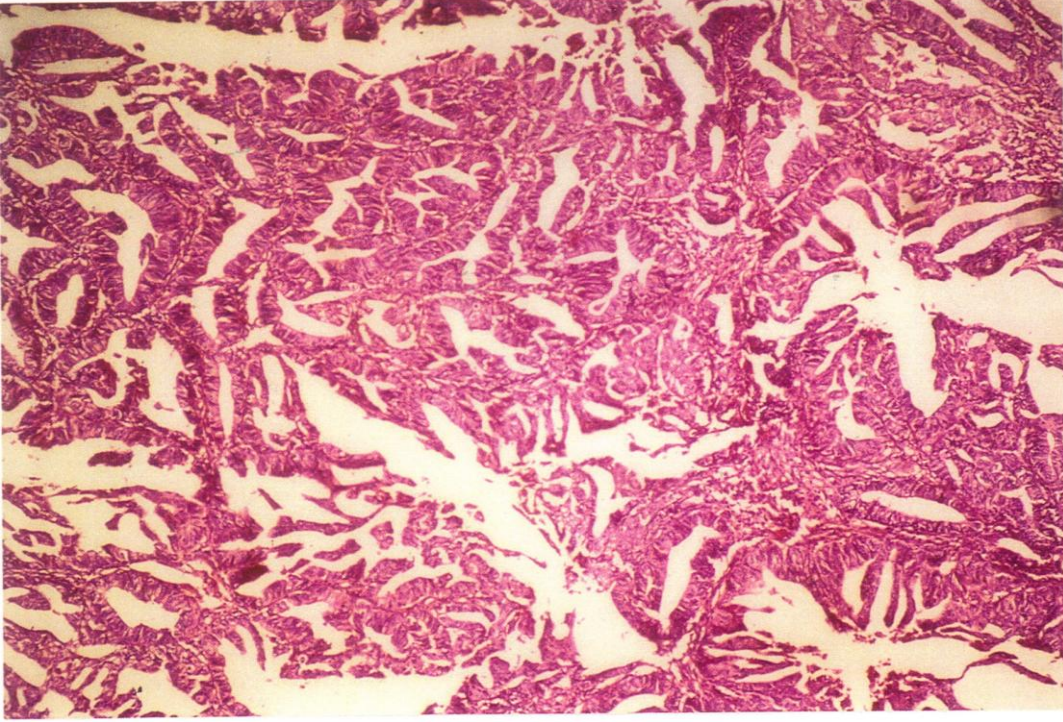
Çalışmamızda Bcl-2 ve PR arasında pozitif korelasyon bulduk. Sonuçlarımız literatürle uyumludur.

## SONUÇLAR:

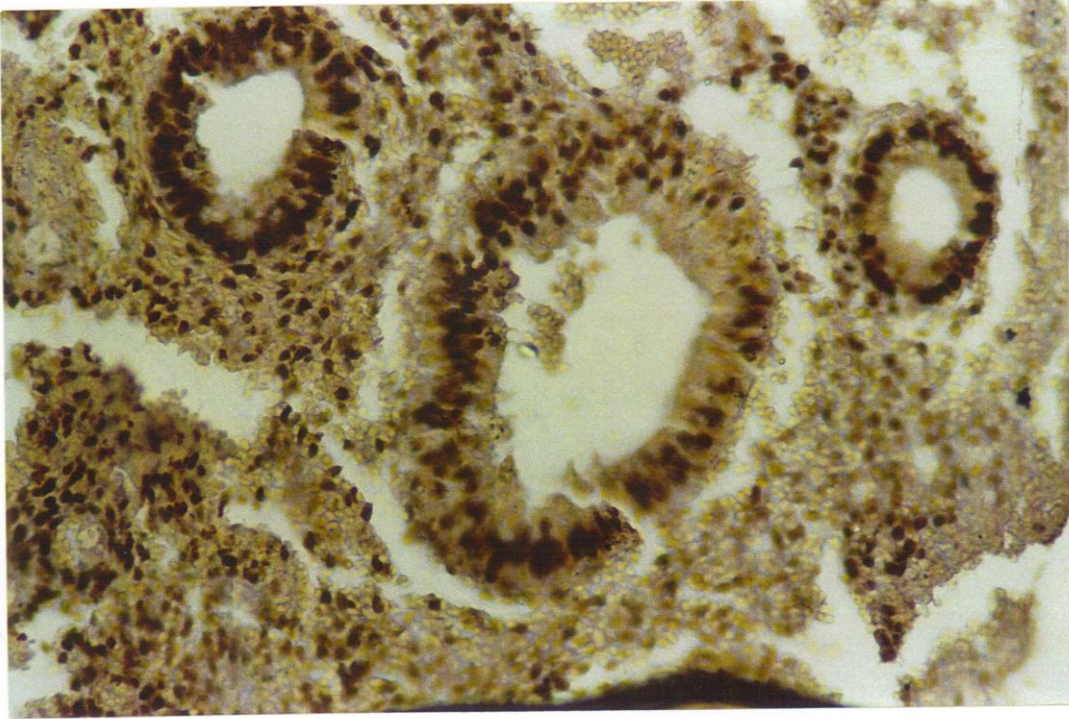
- Endometrium karsinomları , kadın genital sisteminin en sık Görülen malign tümörüdür
- Endometrial karsinom, hormon bağımlı bir tümördür. Endometrial karsinomlarda steroid hormon reseptörlerinin Kaybı agresif davranış ve derin myometrial invazyonla beraberdir.
- Son zamanlarda, apoptozis ve ilgili proteinlerin de endometrial karsinom gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bunlardan biri antiapoptotik bir protein olan Bcl-2 dir.
- Bcl-2 ekspresyonu basit ve kompleks hiperplazi gelişimine katkıda bulunmaktadır ancak atipik hiperplazi veya karsinom gelişiminde rolü yoktur.
- Bcl-2 ekspresyonu karsinomlarda , hiperplazi ve normal endometrial epitele göre daha komplekstir. Bcl-2 ekspresyonunda multibl regülatör proteinler rol oynar. Hem hiperplazi hem karsinomlarda , Bcl-2 ekspresyonu ile PR arasında pozitif korelasyon vardır.
- PR ve Bcl-2 pozitif endometrial karsinomlar , iyi histolojik Görünüm, düşük histolojik grade, yüzeysel myometrial invazyon ve iyi klinik gidişle birlikte dir.
- Sonuç olarak Bcl-2 ve PR nin birlikte pozitif oluşu endometrial karsinomlarda iyi prognozu gösterirken , hiperplazi olgularında Bcl-2 ve PR nin negatif oluşu belki de ileride karsinom Gelişimi açısından dikkatli olmayı gerektirecektir.

- Apoptotik genler ve steroid reseptörleri ile ilgili çalışmalar daha ilerlediğinde prognoz ve tedaviyle ilgili önemli bilgilere ulaşılabileceğini düşünmekteyiz.



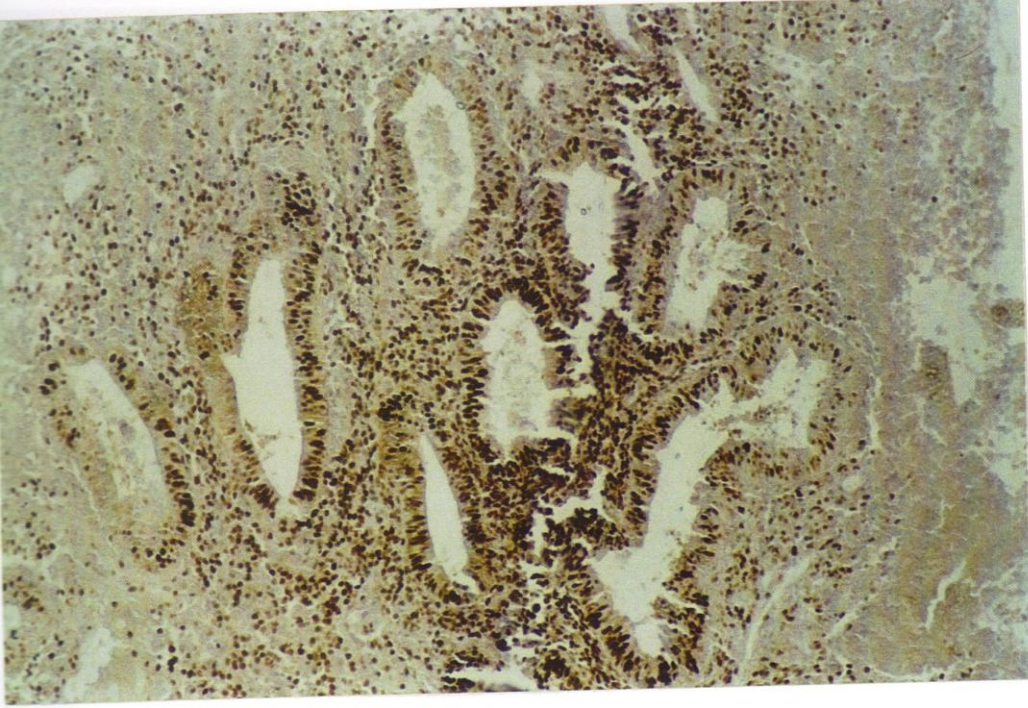
**RESİMLER:**

Resim 1: İyi diferansiyel adenokarsinom (endometrioid tip),  
50x, H&E

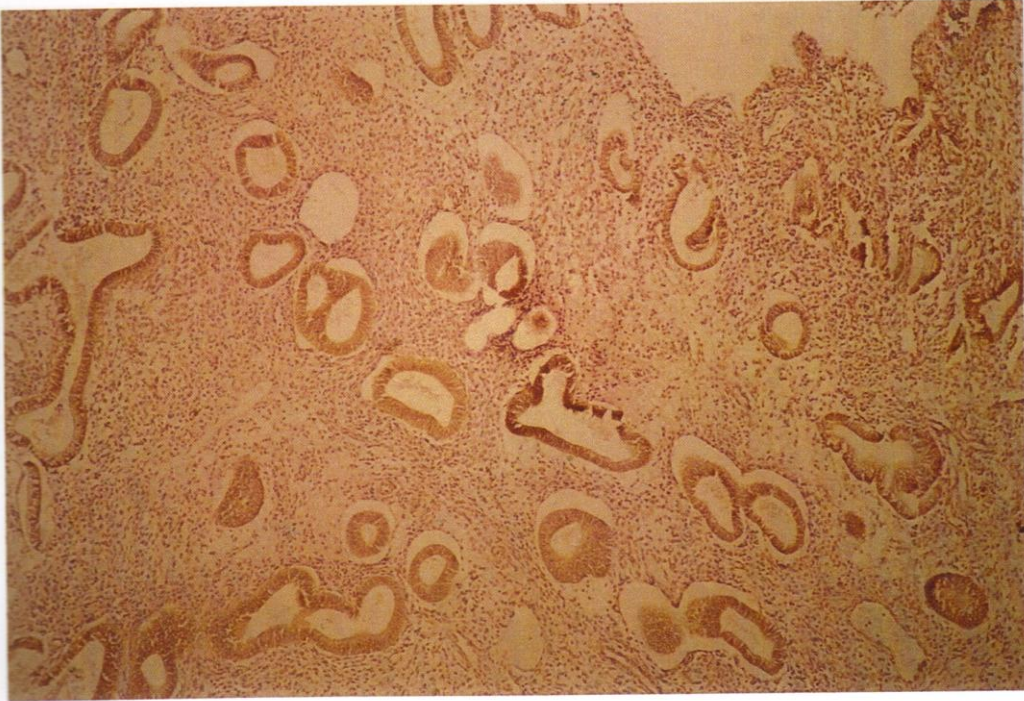


Resim 2: Basit endometrial hiperplazi PR ile diffüz  
pozitif boyanma, 200x, PR



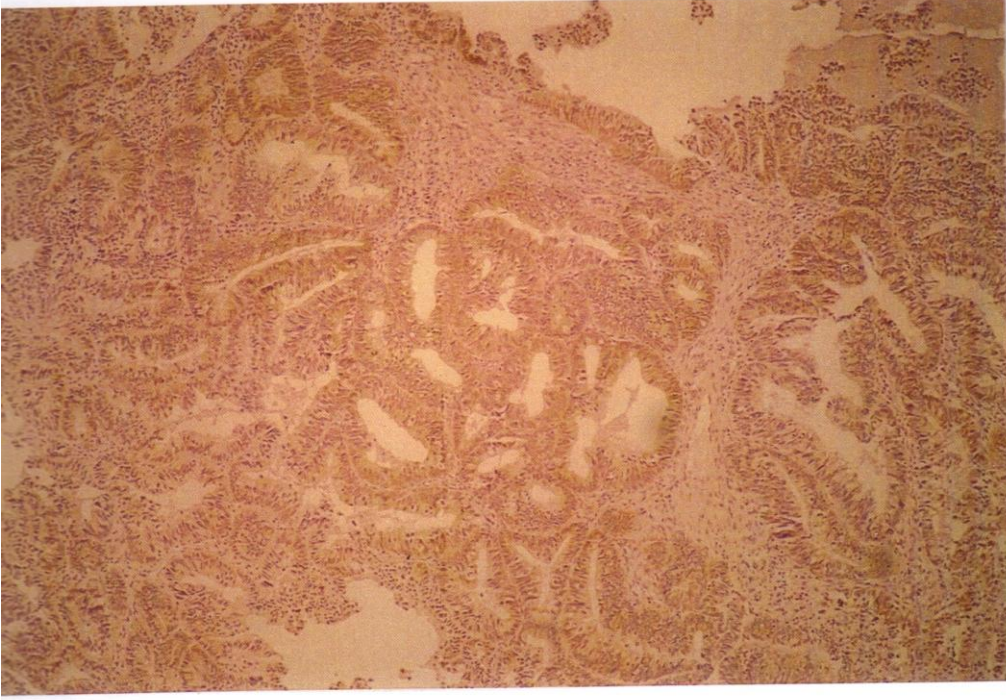


Resim 3: Kompleks (atipisiz) endometrial hiperplazi PR ile İle diffüz pozitif boyanma, 200x, PR

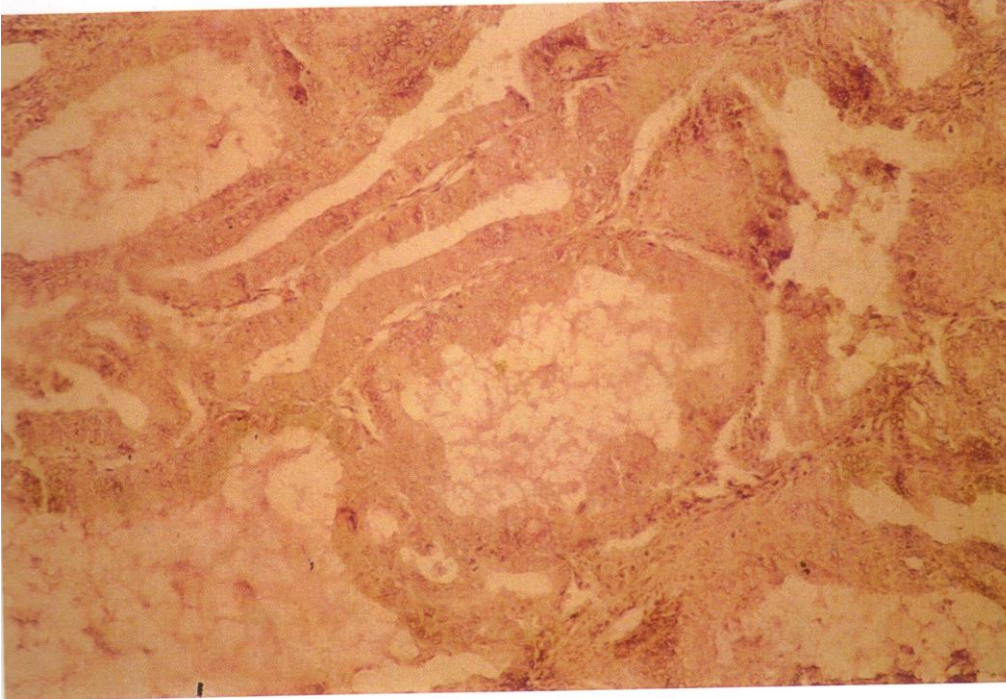


Resim 4: Kompleks (atipisiz) endometrial hiperplazi Bcl-2 ile diffüz pozitif boyanma, 100x, Bcl-2





Resim 5: Endometrial karsinom Bcl-2 ile fokal pozitif boyanma, 100x, Bcl-2

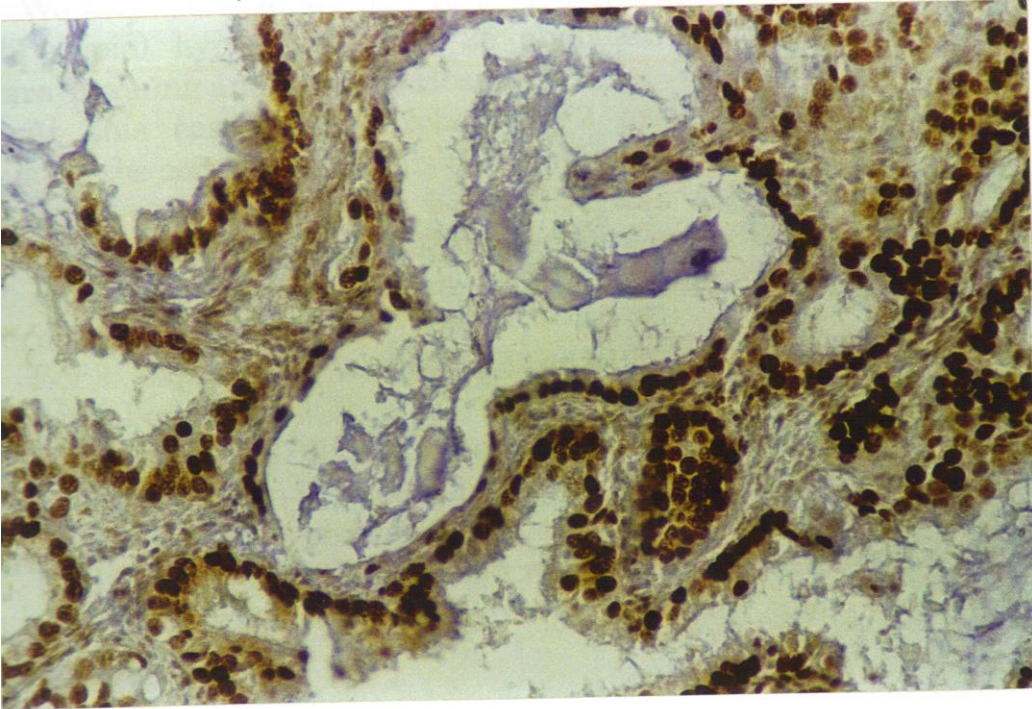


Resim 6: Endometrial karsinom Bcl-2 ile fokal pozitif boyanma, 200x, Bcl-2





Resim 7: Endometrial karsinom PR ile fokal pozitif boyanma, 100x, PR



Resim 8: Endometrial karsinom PR ile diffüz pozitif boyanma, 200x, PR

## ÖZET

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümüne gelen 10 basit, 10 kompleks (atipisiz), 1 kompleks (atipili) hiperplazi ve 25 endometrial adenokarsinom olgusunda progesteron reseptör pozitifliği ve Bcl-2 ekspresyonu araştırıldı ve korelasyonu değerlendirildi.

Basit ve kompleks (atipisiz) endometrial hiperplazilerde Bcl-2 Ekspresyonu %100 , PR pozitifliği %100 bulundu. Basit ve kompleks (atipisiz) hiperplazi olgularının tamamı Bcl-2 ve PR için kuvvetli ve Orta derecede pozitif.

Endometrial karsinom olgularında Bcl-2 %56, PR%64 pozitif.

Bcl-2 ekspresyonu ve progesteron reseptör pozitifliği endometrial hiperplazilerde karsinoma göre istatistiğe gerek kalmayacak şekilde anlamlı derecede yüksek bulundu.

1 kompleks atipili hiperplazi olgusu her iki marker için negatifti.

Basit ve kompleks (atipisiz) hiperplazilerde ve endometrial karsinomlarda Bcl-2 ve progesteron reseptör varlığı arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

We evaluated 10 simple, 10 complex(without atypia), 1 complex (with atypia) hyperplasia and 25 endometrial adenocarcinoma at Ankara Training and Resarch Hospital.

At this cases we searched Bcl-2 exspression and progesterone receptör and eveluated the correlation of this two markers.

Bcl-2 expression was %100, PR was %100 in simple and Complex (withoutatypia) hyperplasia. Bcl-2 and PR were severe and moderate positive in simple and kompleks(without atypia) hyperplasia.

Bcl-2 exspression was %56 and PR was %64 positive in endometrial carcinoma.

In endometrial hyperplasia Bcl-2 expression and progesterone receptör were higher than that seen in endometrial carcinoma.

At an atypical hyperplasia case, the two markers were negative. In this study Bcl-2 expression was positively correlated with progesterone receptör in simple hyperplasia, complex hyperplasia and endometrial carcinoma.

**KAYNAKLAR**

- 1-Andrea Mariani, MD, Thomas J. Sebo, MD, PhD : Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer  
Volume 182, Number 6 Am J Obstet Gynecol 1535-1544, 2000
- 2-Arıncı Kaplan , Elhan Alaittin. : Anatomi 1. Baskı Ankara Üniv Tıp Fak 173-181 1994
- 3-Bafy G ,Miyashita T ,Williamson JR: Apoptosis induced by withdrawal of interleukin-3 from an interleukin-3 dependent hematopoietic cell line is associated with repartitioning of intracellular calcium and is blocked by enforced Bcl-2 oncoprotein production.J Biol Chem 268 6511-6519, 1993
- 4-Benedict S. Liao, MD,: Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma  
Vol 67 No4 Obstetrics and Gynecology 463-467 1986
- 5-Chan WK, Mole MM, Levison DA: Nuclear and cytoplasmic Bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma.  
J Pathol 177 241-246 1995
- 6-Christine Bergeron, Alex Ferenczy: Immunocytochemical Study of progesterone receptors in hyperplastic and neoplastic endometrial tissues. Cancer Research 48 6132-6136, Kasım 1 1988
- 7-Christine Bergeron, Alex Ferenczy, Gopalan Shyamala: Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal , hyperplastic , and neoplastic human endometrial tissues.  
Laboratory Investigation Vol 58 No 3 338-345 1988
- 8- C. Bergeron, A. Ferenczy, G. Shyamala : Immunocytochemical study of progesterone receptors in the human endometrium during the menstrual cycle. Laboratory Investigation Vol.59, No6, 862-868 1988
- 9-Clarence E. Ehrlich, MD, Peter C. M. Young : Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium.Am J Obstet Gynecol April 1988 Volume 158 number 4
- 10-Cleary M. .I. Smith, S.D. and Sklar, J Cloning and structural analysis of cDNA s for bcl-2 and hybrid bcl-2 /immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation , Cell 47, 19-28 1986
- 11-Constantine S. Papadimitriou , Sophia Athanasiadou, Artemis Stylianidou , Maria K. Bai, J. Demoliatis, Demetrios G. Stephonou-  
Immunohistochemical Detection of Estrogen Receptors on Paraffin Sections of Normal , Hyperplastic and Carcinomatous Endometrium.  
Oncology 1992 ; 49: 196-202

12-Critchley HO , Tong S. Cameron ST, Drudy TA, Kelly RW, Baird DT (1999) Regulation of bcl-2 gene family members in human endometrium by antiprogestin administration in vivo.

J Reprod Fertil 115:389-395

13- Debra A. Budwit- Novotny, Kenneth S. McCarty , Edwin B. Cox, John T . Soper, David G. Mutch, William T. Creasman , Julie L. Flowers, and Kenneth S. McCarty Jr. Immunohistochemical Analyses of Estrogen Receptor in Endometrial Adenocarcinoma Using a Monoclonal Antibody. Cancer Research 46, 5419-5425 , October 1986

14- Efthimios Sivridis. Alexandra Gi atromanolaki , Michael Koukourakis, Panagiotis Anastasiadis. Endometrial carcinoma : association of steroid hormone receptor expression with low angiogenesis and bcl-2 expression. Virchows Arch (2001) 438: 470-477

15- Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton Gp, Alford Wm (1988) Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 158: 796-807. 1988

16- Elleen M. Segreti ,MD, Debra B. Novotny , MD, John T. Soper, MD, David G. Mutch MD, William T. Creasman , MD, and Kenneth S McCarty , MD ,PhD Endometrial Cancer: Histologic Correlates of immunohistochemical localization of Progesterone Receptor and Estrogen Receptor Obs & Gyn Vol 73, No 5, Part1 MAY 1989

17- Elvira Crescenzi, Ph.D. Vittoria Criniti, PhD., Mannida Pianese MD: Mario F. Tecce , MD ., PhD and Giuseppe Palumbo , PhD. Differential Expression of Antiapoptotic Genes in Human Endometrial Carcinoma : bcl-2 XL Succeeds bcl-2 Function in Neoplastic Cells Gynecologic Oncology 77, 419-428 (2000)

18- Erkoçak Aliye Özel Histoloji 4. baskı 1982 (s .208-219)

19- F.A. Sinicropo, S.B. Ruan, K.R. Clearly , L.C. Stephens, J.J. Lee, B. Lewin, Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis Cancer Res. 55 (1995) 237-241

20- George S. Richardson, MD, and David T. MacLaughlin , PhD The Status of Receptors in the Management of Endometrial Cancer Clinical Obstetrics and Gynecology , Vol 29 No3 , September 1986

21- G.L. Mutter

Diagnosis of premalignant endometrial disease

J Clin Pathol 2002 ;55: 326-331

22- Gompel A, Sabourin JC, Martin A., Yaneva H., Audouin J., Decroix Y, et al , Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle Am J Pathol 1994; 144:1195-202

- 23- Hassan M. Morsi , M.D. Mathie P.G. Leers, M.Sc., Martin Radespiel-Tröger , M.D. Viveka Björklund , M.Sc., Hamdi El Kabarity, Ph.D. Marius Nap, Ph D. And Wolfram Jager, Phd. Apoptosis , bcl-2 expression , proliferation in Benign and Malignant Endometrial Epitelium: An Aproach Using Multiparameter Flow Cytometry Gynecologic Oncology 77 , 11-17 (2000)
- 24- Hassan M. Morsi , M.D. Mathie P.G. Leers, M.Sc., Martin adespiel-Tröger , M.D. Viveka Björklund , M.Sc., Hamdi El Kabarity, Ph.D. Marius Nap, Ph D. And Wolfram Jager, Phd The Patterns of Expression of an Apoptosis – Related CK18 Neoepitope, the bcl-2 Proto- Oncogene , and the Ki 67 Proliferation Marker in Normal , Hyperplastic, and Malignant Endometrium International Journal of Gynecological Pathology 19: 118-126, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2000 International Society of Gynecological Pathologists
- 25-Henrik C.J. Nyholm, M.D. Anette L. Nielsen , M.D. Jens Lydrup, M.D. Peter Norup , Md, and Susan M. Thorpe , PhD. Biochemical and immunohistochemical estrogen and progesterone receptors in adenomatous hyperplasia and endometrial carcinoma : Correlations with stage and other clinicopathologic features Am J Obs Gynecol vol167 No 5 November 1992
- 26- Hetzel DJ , Wilson TO, Keeney GL, et al: HER- 2 / neu expression A major prognostic factor in endometrial cancer . Gynecol Oncol 47: 179-185,1992
- 27- Hockenbery D, Nunez G , Milliman C et al : Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death Nature 348:334-336 ,11990
- 28- Hockenbery DM, Zutter M. Hickey W .et al : bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death . Proc Natl Acad Sci USA 88:6965 ,1991
- 29- Howerd D. Homesley and Richard Zaino- Endometrial Cancer: Prognostic Factors Seminars in Oncology, Vol 21, No 1 (February),1994: pp 71-78
- 30- Ivan Damjanox , James Linder ; Anderson's Pathology 10. baskı cilt 2 2261-2271
- 31-Jacopson MD, Burne JF,King MP, et al: Bcl-2 Blocks apoptos in cells lacking mitochhondrial DNA. Nature 361: 365-368 1993
- 32- JD Martin , R. Hahnel, A.j. McCartney and , and T.l. Woodings  
The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. Octeber 1 1983
- 33- JL Burton& M Wells Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium 1998 Blackwell Science Ltd Histopathology 33:297-303
- 34- John T.Soper, M.D., Edwin B. Cox, M.D., Debra Budwit-Novontny, M.D., David G. Mutch, M.D., Kenneth S. McCarty,Sr., Ph.D. :



Histologic composition of endometrial carcinomas analyzed for steroid receptor content.

Am J Obstet Gynecol 157 26-27 1987

35- Katsuji Kokawa, Toshihiko Shikone, Tsutomu Otani, Rika Nishiyama, Yuki Ishii, Shigetaka Yagi and Mareo Yamoto:

Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in hyperplasia and adenocarcinoma of the uterine endometrium.

Human Reproduction Vol 16, No 10 pp, 2211-2218 2001

36- Kayalı Halit : İnsan embriyolojisi 124-125 1977

37- Koichi Fukuda, MD, Mitsuru Mori, MD, Michiko Uchiyama, MD, Kyoko Iwai, MD, Tsuyoshi Iwasaka, MD, and Hajime Sugimori, MD

Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma

Gynecologic Oncology 69 220-225 1998

38- Kyprianou N, English HF, Isaacs JT:

Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation.

Cancer Res 50 3748-3753 1990

39- L. Carlos Junqueira, Jose Carneiro

Temel Histoloji 8. Baskı 433-436

40- Linda B Mora, MD, Jose I. Diaz, MD, Alan B. Cantor, Ph D and Santo V Nicosia, MD:

Differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma by computerized image cytometry of cell proliferation, apoptosis and Bcl-2 expression.

Annals of clinical and laboratory science Vol 29 No 4 308-315 1999

41- Lu PJ, Lu QL, Rughetti A, Taylor-Papadimitriou J:

Bcl-2 overexpression inhibits cell death and promotes the morphogenesis, but not tumorigenesis of human mammary epithelial cells

J Cell Biol 129 1363-1378 1995

42- Makoto Saegusa, Yoko Kamata, Masako Isono and Isao Okayasu

Bcl-2 expression is correlated with a low apoptotic index and associated with progesterone receptor immunoreactivity in endometrial carcinomas.

Journal of Pathology, Vol 180 275-282 1996

43- Makoto Saegusa and Isao Okayasu: Down-regulation of Bcl-2 expression is closely related to squamous differentiation and progesterone therapy in endometrial carcinomas.

Journal Of Pathology Vol 182 429-436 1997

- 44- M.Saegusa,I. Okayasu: Bcl-2 is closely correlated with favorable prognostic factors and inversely associated with p53 protein accumulation in endometrial carcinomas :immunohistochemical and polymerase chain reaction loss of heterozygosity findings.  
J. Cancer Res.Clin.Oncol 123 429-434 1997
- 45- Maria Luisa Carcangiu, MD, Joseph T Chambers PhD, MD, Irene M Voynick MS Mary Pirro,BS, and Peter E Schwarts MD  
Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma.  
Am J Clin Pathol 94 247-254 1990
- 46- Maria Marone, Gabriella Ferrandina, Gabriella Macchia Simona Mozzetti,Anna de Pasqua, PierlugiBenedetti-Panici Salvatore Mancuso: Salvatore Mancuso Bcl-2 ,Bax, Bcl-xl and Bcl-xs Expression in Neoplastic and Normal Endometrium—Oncology 2000; 58.161-168
- 47-Martini Perrot-Appanat, Marie-Therese Groyer- Picard , Frederic Lorenzo, Andre Jolivet, Mai Thu Vu Hai,Claude Palld , Frederique Spyrtos , and Edwin Milgrom Immunocytochemical Study With Monoclonal Antibodies to Progesterone Receptor in Human Breast Tumors Cancer Research 47, 2652-2661, May 15, 1987
- 48-Metin Taskin ,MD, Thomas A. Lallas, MD Hugh RK Barber, Maria M Shevchuk, MD Bcl-2 and p53 in Endometrial Adenocarcinoma  
Modern Pathology 1997 Vol 10 No 7 P 728-734
- 49-Michael F. Press and Geoffrey l . Greene  
Localization of Progesterone Receptor with Monoclonal Antibodies to the Human Progestin Receptor Endocrinology 1988, Vol 122.No 3
- 50-M.J. Arends Apoptosis in the endometrium Histopathology 1999 35. p 174-178
- 51- Morris PC ,Anderson JR , Anderson B Buller RE (1995)  
Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer . Gynecol oncol 56: 406-411
- 52-Odar İ.Veli ; Anatomi 1986 2.cilt s340-354
- 53- Olga B Ioffe,MD John C ,Papadimitriou,MD ,PhD, and Cinthia B Drachenberg,MD Correlation of Proliferation indices, Apoptosis, and Related oncogene Expression ( Bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative , Hyperplastic, and Malignant endometrium  
Humanpathology vol29 no 10 ( October 1998)
- 54-Otsuki y misaki O, Sugimoto O, Ito y Tsujimoto y ,Akoo Y.  
Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. Lancet 1994, 344:28-9

- 55-Ovadia Abulafia ,Md William E. Triest, MD; J.Tyron Adcock ,MD and David M Sherer,Md The Effect of Medroxyprogesterone Acetate on Angiogenesis in complex endometrial HyperplasiaGynecologic Oncology 72, 193-198 (1999)
- 56-Peter G. Rose, MD- Endometrial Carcinoma The New England Journal Of Medicine Vol 335,No 9p640-649
- 57- Press MF , Udove JA. Greene Gl.Progestrone receptor distribution in the human endometrium . analysis using monoclonal antibodies to the human progesterone receptor Am J pathol 1998: 131.112-124
- 58-Q1-Long Lu , PhD Paul Abel, ChM, Christopher S.Foster, Phd and El\_Nasir Lalanı PhD-Bcl-2 Role in Epitelial Diferentiation and Oncogenesis.Human pathology vol 27, No 2 (February 1996)
- 59-RastkoGolouh , Ivan Vrhovec, Matej Bracko and Snjezana Frkovic Grazio;Comparison of standartized immunohistochemical and biochemikal Assays for Estrogen and progesterone Receptors in Breast Carcinoma Pathol Res Prac 193:543-549 (1997).
- 60-Ramzi S Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins Robbins Pathologic Basis of Disease 1999 6. Editions p:1054-1065
- 61- Reed JC (1994) Bcl-2 and the regulation of programmed cell death J cell. Biol 124,1-6
- 62-Richard j Zaino, Chistine L. Clarke, Rodrigue Mortel and Pondichery G. Satyaswaroop. Heterogeneity of progesterone Receptor Distribution in human Endometrial Adenocarcinoma- Cancer Research 48,1889-1895, April 1,1988
- 63-Roman Miturski, Andrzej Semczuk , Jacek Tomaszewski , Jerzy Jakowicki:Bcl-2 protein expression in endometrial carcinoma : the lack of correlation with p53-Cancer letters 133(1998)63-69
- 64-Rosai J : Ackerman's Surgikal pathology. Vol 1-2 Sevent edition . USA 1989
- 65-R .Silvestirini , S Veroni ; MG Daidone , E benini , P Boracchi, M menzetti, G .di Fronzo,F Rilke , U Veronesi , The Bcl-2 protein in lymph node negative breast cancer patients , J Natl Cancer inst 86 (1994) 499-504
- 66-Sciarra JJ , Buchhsbaum HJ; Steroid hormone receptors in gynecologic and mammary neoplasma . Gynecol and Obstet 4,33.1-19,1987
- 67-Rouleau m leger J Tennis wood M ; Ductal heterogeneity of Cytokeratins, Gene expression and cell death inthe rate ventral prostate Mol Endocrinol 4: 2003-2013, 1990

68-Sigurd Flax MD Ellen S Pizer MD PhD, Brigitte Morrison, And Robert J Kurman MD; Comparison of Estrogen and progesterone Receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in Uterine Endometrioid Carcinoma And Endometrioid Carcinoma With Squamous, Mucinous, Secretory, And Ciliated Cell Differentiation Hum Pathol 29 924-931 1998

69-S.nakamura , K. Akazawa , N Kinokawa , T yao, M. Tsuneyoshi , - Inverse correlation between the expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphoma , Hum.Pathol. 27 (1996) 225-233

70-Sophia Kounelis, MD Nikiforos Kapranos, Mdeff Kouri ,MD

Domenico Coppola MD Helen Papadaki , MD Mirka W Jones MD Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma :

A Study of 61 cases and review of the literature

Modern pathol vol 13 no 4 p379 , 2000

71-S.pilotti,P.Collini F.Rilke , G.Cattoretti, R Delbo,MA Periotti;

Bcl-2 protein expression in carcinomas originating from the follicular epithelium of the thyroid gland , J Pathol 172 (1994)337-342

72-TE Vaskivuo F Stenback P Karhumaa J Risteli L Dunkel JS Tapanainen;

Apoptosis and apoptosis – related proteins in human endometrium Molekular and cellular Endocrinology 165(2000) 75-83

73-Theodore H. Niemann MD Tracey L Trgovac BS Violeta R McGaughy MS and Luis Vaccarello MD

Gynecologic oncology 63, 318-322 (1996)

74-Tsujimoto Y Finger LR Yunis J Nowell PC and Croce CM Cloning of the chromosome break point of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation

Science226,1097-1099 81984).

75-William T Creasman MD ;

Prognostic Significance of Hormone Receptors in Endometrial Cancer Cancer Supplement February 15, 1993, Volume 71, No 4

76-William T Creasman ,MD John T Soper MD Kenneth S McCarty Jr MD PhD Kenneth McCarty Sr PhD Wanda Hinshaw , MS and Daniel L Clarke \_ Pearson MD

Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma.

Am J Obstet Gynecol April 1 1985 Vol 151 No7 922-932

77-Yoshinori Otsuki, Osamu Misaki, Osamu Sugimoto, Yuko Ito, Yoshihide Tsujimoto, Yukihiro Akao Cyclic Bcl-2 Gene Expression In Human Uterine Endometrium During Menstrual Cycle

The Lancet Vol 344, July 2,1994

78-Yoshio Kuwashima, Yasuhito Kobayashi, Masafumi Kurosumi, Junichi Tanuma, Kenji Shiromizu and Kiyozo Kishi  
Inverse Correlation Between Bcl-2 Expression and Cell Growth Fraction in Human Endometrial Adenocarcinoma Tissue  
Anticancer Research 17:3773-3776(1997)

79-Yoshio Kuwashima, Yasuhito Kobayashi, Atsuko Kawarai, Masafumi Kurosumi, Junichi Tanuma, Kenji Shiromizu and Kiyozo Kishi; Occurrence of Apoptotic DNA Fragmentation in Quiescent and Proliferating Cells in Human Endometrial Adenocarcinoma Tissues and The Influence of Apoptosis – Suppressing Effects of bcl-2 Products Anticancer Research 17:3737-3742 (1997)