

## İnaktif, Proliferatif, Hiperplazik Endometriyumlarda ve Endometriyoid Karsinomda Proliferatif-Apoptotik Aktivitenin Değerlendirilmesi

*Evaluation of Proliferative-Apoptotic Activity in Inactive, Proliferative, Hyperplastic Endometria and Endometrioid Carcinomas*

Ufuk USTA, Mehmet Naci EDALI, Nasuhi Engin AYDIN

**Başvuru tarihi / Submitted:** 25.07.2006 **Kabul tarihi / Accepted:** 12.09.2006

**Amaç:** Proliferatif ve atrofik endometriyumda ve farklı endometriyal patolojilerde, proliferatif ve apoptotik mekanizmaların rolü immünohistokimyasal yöntemlerle araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Arşivden seçilen 13'ü endometriyoid karsinom, sekizi endometriyal hiperplazi, 15'i düzensiz proliferasyon, 12'si proliferatif endometriyum ve yedisi atrofik/inaktif endometriyum olmak üzere toplam 55 olgu çalışmaya alındı. Olguların her birinden seçilen tanısal bloklardan alınan kesitlere immünohistokimyasal olarak bir anti-apoptotik belirleyici olan bcl-2 ve proliferasyon belirleyicisi olarak Ki-67 boyası uygulandı. Ayrıca hiperplazi ve endometriyoid karsinom olgularında 10 büyük büyütme alanında mitoz sayıldı.

**Bulgular:** Bcl-2 reaksiyonu için H-skor değerlerinin ortalaması endometriyoid karsinom olguları için 0.48 olarak bulundu. Hiperplazi, düzensiz proliferasyon, proliferasyon ve atrofi olgularında ise H-skor ortalama değerleri sırasıyla 1.93, 1.62, 1.5 ve 1.0 olarak hesaplandı. Endometriyoid karsinom olguları için Ki-67 indeksi %48.9 olarak hesaplandı. Bu indeks hiperplazi, düzensiz proliferasyon, proliferasyon ve atrofi olgularında sırasıyla %32, %29, %31.5 ve %8.4 olarak bulundu.

**Sonuç:** Bcl-2 boyanmasının en yüksek düzeylere hiperplazi olgularında eriştiği, buna karşılık, boyanmanın hiperplazilerde atipinin belirginleşmesi ile beraber azaldığı görüldü ve en zayıf boyanmanın derece II ve III endometriyoid karsinomlarda olduğu izlendi. Buna karşılık proliferatif indeksin karsinom derecesi ile birlikte arttığı görüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Endometriyoid karsinom; endometriyal hiperplazi; bcl-2 geni; Ki-67 antijeni.

**Objectives:** The role of proliferative and apoptotic mechanisms in various endometrial pathologies and in proliferative and atrophic endometria was assessed by immunohistochemical methods.

**Patients and Methods:** A total of 55 cases consisting of 13 endometrioid carcinomas, eight cases of endometrial hyperplasia, 15 cases of disordered proliferation, 12 cases with proliferative and seven with inactive/atrophic endometria gathered from the local archives were included in the study. Immunohistochemical markers and stains, namely bcl-2, an antiapoptotic marker, and Ki-67, a proliferative marker were applied to the sections of selected diagnostic tissue blocks. Additionally, mitotic counts per 10 high power fields were obtained in cases of hyperplasia and carcinoma.

**Results:** Mean H-score value for bcl-2 reaction was 0.48 for endometrioid carcinoma. Mean H-score values for cases of hyperplasia, disordered proliferation, proliferation and atrophy were calculated as 1.93, 1.62, 1.5 and 1.0, respectively. Ki-67 proliferation index for endometrioid carcinoma was 48.9%. This index was 32%, 29%, 31.5% and 8.4% for hyperplasia, disordered proliferation, proliferation and atrophy, respectively.

**Conclusion:** Staining with bcl-2 peaked in cases of hyperplasia, and lost its intensity as nuclear atypia became evident. Weakest staining was observed in cases with grade II and III endometrioid carcinomas. In contrast, proliferative indexes increased with increasing grades of carcinoma.

**Key Words:** Carcinoma endometrioid; endometrial hyperplasia; genes bcl-2; Ki-67 antigen.

Trakya Univ Tıp Fak Derg 2007;24(1):28-35

\*10. Uludağ Onkoloji Sempozyum'unda sözlü bildiri olarak sunulmuştur (16-18 Aralık 2005, Bursa).

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (Usta, Yrd. Doç. Dr.); İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (Edali, Aydın, Prof. Dr.).

İletişim: Dr. Ufuk Usta. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 76 41 / 1528 Faks: 0284 - 235 76 52 e-posta: drufukusta@yahoo.com

©Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. Ekin Tıbbi Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

©Medical Journal of Trakya University. Published by Ekin Medical Publishing. All rights reserved.

Genellikle menopoz sonrası dönemlerde daha sık görülen endometriyum kanserlerinin görülme sıklığı 40 yaş altında oldukça azdır. Bu dönemde tanı konan olgular genellikle düşük evre ve düşük dereceli kanserler olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>[1,2]</sup>

Endometriyum kanserleri endometriyoid ve nonendometriyoid olmak üzere genel olarak ikiye ayrılır. En sık gözlenen endometriyal karsinom tipi endometriyoid karsinomdur ve bu karsinom, hiperplazi ve karşılanmamış östrojen fazlası ile doğrudan ilişkilidir.<sup>[1,3,4]</sup> Endometriyal hiperplazide atipi derecesi maligniteye dönüşümde en önemli parametre olarak kabul edilmektedir.<sup>[1,2]</sup> Bir antiapoptotik belirleyici olan bcl-2 ekspresyonu endometriyumun proliferasyon döneminde artmakta, sekresyonda düşmektedir. Atipisiz hiperplazide yoğun ekspresyon gösteren bu antiapoptotik belirleyicinin, nükleer atipinin artması ölçüsünde, reaksiyon şiddet ve yaygınlığının kaybolduğu düşünülmektedir.<sup>[1,4-8]</sup> Bir proliferasyon indeksi belirleyicisi olan Ki-67 ile normal siklik endometriyumda en yaygın reaksiyon proliferatif evrede meydana gelirken, en zayıf reaksiyon sekresyonda ortaya çıkmaktadır. Hiperplazi ve endometriyoid karsinomlarda atipi derecesi ve histolojik derece ile doğru orantılı olarak Ki-67 pozitiflik oranında artma gözlenmektedir.<sup>[1,5]</sup> Proliferasyondan hiperplaziye ve hiperplaziden karsinoma geçişte, proliferatif ve apoptotik mekanizmaların oynadığı rolü immünohistokimyasal yöntemlerin desteğiyle netleştirebilmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Patoloji Anabilim Dalı'na 1995-2003 yılları arasında gönderilmiş olan biyopsilerden, atrofik/inaktif endometriyum, proliferatif endometriyum, düzensiz proliferatif endometriyum, endometriyal hiperplazi ve endometriyoid karsinom tanısı alan toplam 55 olgu incelemeye alındı. Bloklardan 5µ kalınlığında kesitlerin alınmasının ardından hematoksil-eozin ile boyanan lamalar yeniden gözden geçirildi. İmmünohistokimyasal olarak bcl-2 ve Ki-67 boyanmak üzere aynı bloklardan polilizin ile kaplı lamalar üzerine 5µ kalınlığında ikişer kesit

alındı. Antijen geri kazanım işlemi takiben streptavidin-biyotin alkalen fosfataz yöntemi kullanılarak bcl-2α Ab-1 (clone 100/D5, Neomarkers, Fremont, Ca, USA) ve Ki-67 Ab-2 (clone MB67, Neomarkers, Fremont, Ca, USA) ile boyama yapıldı.

Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Bcl-2 boyanmasının değerlendirilmesinde sitoplazmik ve perinükleer boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. Bcl-2'nin değerlendirilmesinde boyanma yaygınlığı ve boyanma kuvveti göz önüne alındı.<sup>[9]</sup> Buna göre olgular; 0- hiç boyanma yok; derece 1- hücrelerin %1-11'inde boyanma; derece 2- hücrelerin %12-33'ünde boyanma; derece 3- hücrelerin %34-66'sında boyanma; derece 4- hücrelerin %67-100'ünde boyanma olarak tanımlandı.<sup>[5,9]</sup> Ayrıca boyanma şiddeti zayıf, orta, kuvvetli boyanma olarak 1'den 3'e kadar skorlandı. İnternal kontrol olarak endometriyum stromasındaki lenfositlerin boyanmaları esas alındı.<sup>[8]</sup> Bcl-2'nin bu şekilde değerlendirilmesinden sonra boyanma kuvveti ve boyanma yaygınlığını tek değer altında birleştirmek amacıyla tüm olgular için ayrı ayrı H-skor değerleri bulundu,<sup>[10]</sup> buna göre en yüksek H-skor değeri 4 olarak kabul edildi.

Ki-67'nin reaktifliğinin değerlendirilmesi için 150 komşu epitel hücresinde pozitif boyanan nükleuslar sayıldı ve bu işlem beş büyük büyütme alanında tekrar edildi, boyanan hücrelerin total sayısı 750'nin yüzdesi olarak orantılandı.

Düzensiz proliferatif endometriyum, endometriyal hiperplazi ve endometriyoid karsinomlarda Ki-67 ve bcl-2 boyanmasındaki farklılığın istatistiksel analizini yapmak amacıyla Mann-Whitney U-testi ve ANOVA testi kullanıldı. Ayrıca endometriyoid karsinomda Ki-67 boyanması ile mitotik aktivite arasındaki ilişki Kendall testi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizlerin yapılabilmesi için SPSS programından yararlanıldı.

Hemotoksilen eosin boyalı kesitlerin yeniden değerlendirilmesi sırasında hiperplazi ve endometriyoid karsinom olgularında 10 büyük büyütme alanında mitotik aktivite incelendi.

**Tablo 1. Hiperplazi ve derecelerine göre endometriyoid karsinomlarda Ki-67, bcl-2 ve mitoz oranları**

	Sayı	Mitoz/10BBA*	Ki-67-%	Bcl-2/H-skor
Hiperplazi	8	1.75	32	1.93
Derece 1 endometriyoid karsinom	4	7	38.5	1.08
Derece 2 endometriyoid karsinom	4	10	44	0.15
Derece 3 endometriyoid karsinom	5	16	61.3	0.26

\*: Büyük büyütme alanı.

**Tablo 2. Atrofik, proliferatif, düzensiz proliferatif endometriyum, endometriyal hiperplazi ve endometriyoid karsinomda Ki-67 indeksi ve bcl-2 H-skor değerleri**

	Bcl-2/H-skor	Ki-67/mm <sup>2</sup>	Ki-67-%
Atrofik/inaktif endometriyum	1	63	8.4
Proliferatif endometriyum	1.5	237	31.5
Düzensiz proliferatif endometriyum	1.62	218	29
Hiperplazi	1.93	240	32
Endometriyoid karsinom	0.48	367	48.9

Endometriyoid karsinomlar derecelendirilirken modifiye FIGO yapısal (arkitektürel) derecelendirme sistemi kullanıldı ve bu amaçla tüm karsinom olgularında solid alan yüzdesi hesaplandı ve nükleer derece verildi.<sup>[1]</sup> Ayrıca endometriyal hiperplazi olgularında Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği sınıflamayı yapabilmek amacıyla glandüler pattern ve nükleer atipi incelendi.<sup>[1]</sup>

## BULGULAR

Olgulardan 13'ü endometriyoid karsinom, sekizi endometriyal hiperplazi, 15'i düzensiz proliferasyon, 12'si proliferatif endometriyum ve yedisi atrofik/inaktif endometriyum tanısı almıştı.

Çalışmaya alınan tüm olguların yaş ortalaması 48.4, endometriyoid karsinom olgularının yaş ortalaması 57.5 olarak bulundu. Yaş ortalaması hiperplazide 42.8, düzensiz proliferatif endometriyumda 45.6, proliferatif endometriyumda 43.3 ve atrofik/inaktif endometriyum olgularında 52.9 olarak saptandı.

Endometriyoid karsinomların dördü derece 1, dördü derece 2, beşi derece 3'tü. Bu olgulardan altısında (%46) benign skuamöz adalar ve

ya morül alanları izlendi. Hiperplazi tanısı konan olguların ikisi atipili kompleks hiperplazi, diğer altısı ise basit atipisiz hiperplaziydi.

Olgular mitotik aktivite yönünden incelendiğinde on büyük büyütme alanına düşen ortalama mitoz sayısı endometriyal hiperplazide 1.75 iken bu sayı derece 1, 2, 3 endometriyoid karsinomlarda sırasıyla 7, 10 ve 16 olarak bulundu (Tablo 1). Endometriyoid karsinom olgularının tümü göz önüne alındığında on büyük büyütme alanı başına düşen mitoz ortalaması 11 olarak saptandı.

Bcl-2 reaksiyonunun, H-skor değerinin ortalaması endometriyoid karsinom olguları için 0.48 olarak bulundu. Hiperplazi, düzensiz proliferasyon, proliferasyon ve atrofi olgularında ise H-skor ortalama değerleri sırasıyla 1.93, 1.62, 1.5 ve 1.0'dı (Tablo 2, Şekil 1). Derecelere göre endometriyoid karsinom olgularına bakıldığında, H-skor ortalaması derece 1 endometriyoid karsinomlarda 1.08, derece 2'de 0.15 ve derece 3'te 0.26 idi (Tablo 1, Şekil 2).

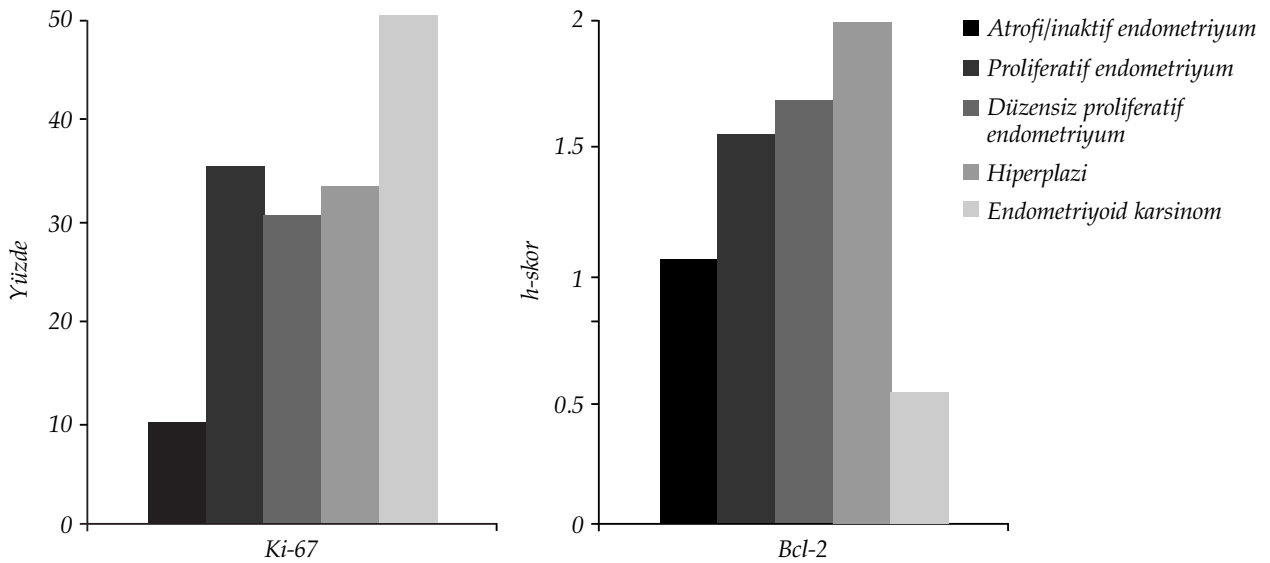
Ki-67 antikoruna ile boyanmanın değerlendirilmesinde tüm endometriyoid karsinom olgularında boyanan hücrelerin ortalaması 367/750 (%48.9) olarak hesaplandı. Bu ortalamalar hi-

perplazi, düzensiz proliferasyon, proliferasyon ve atrofi olgularında sırasıyla 240 (%32), 218 (%29), 237 (%31.5) ve 63 (%8.4) olarak bulundu (Tablo 2, Şekil 1, 3). Endometriyoid karsinom olguları derecelerine göre değerlendirildiğinde Ki-67 ile boyanma yüzdeleri derece 1'de %38.5, derece 2'de %44 ve derece 3'te %61.3'tü (Tablo 1).

Düzensiz proliferatif endometriyum ile endometriyal hiperplazinin Ki-67 ile boyanmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p=0.09$ ), endometriyal hiperplazi ile endometriyoid karsinom olgularının Ki-67 ile boyanmaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.001$ ).

Endometriyal hiperplazi ve endometriyoid karsinom olguları bcl-2 H-skor değerleri yönünden karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ) (Tablo 2, Şekil 1). Ancak proliferatif endometriyum ile düzensiz proliferatif endometriyum ve düzensiz proliferatif endometriyum ile endometriyal hiperplazi olgularının bcl-2 H-skor değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Endometriyoid karsinom olgularında, mitotik aktivite ile Ki-67 boyanma yüzdeleri arasındaki ilişki araştırıldığında, her iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ortaya koyulamadı ( $p>0,05$ ).



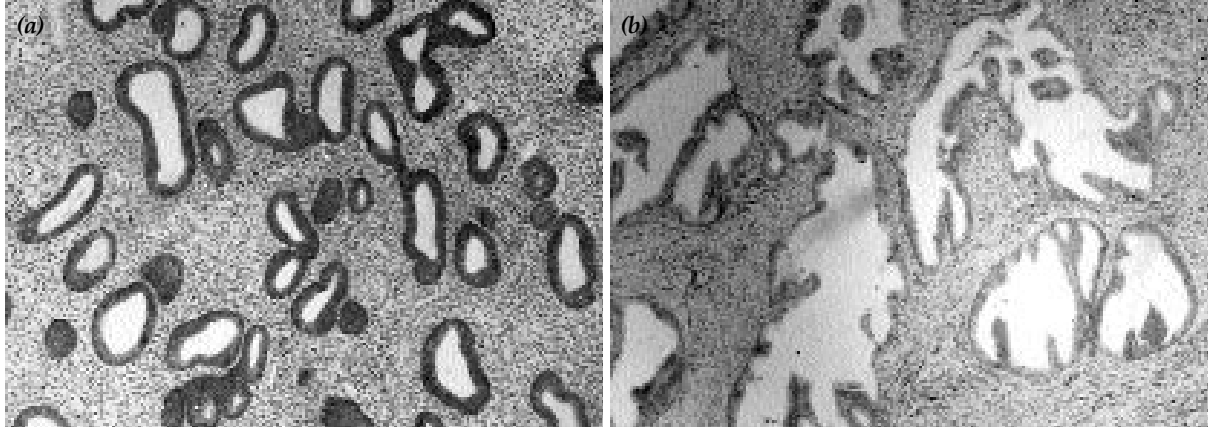
Şekil 1. Atrofik, proliferatif, düzensiz proliferatif endometriyum, endometriyal hiperplazi ve endometriyoid karsinomda Ki-67 indeksi ve bcl-2 H-skor değerlerinin karşılaştırmalı görünümü.

## TARTIŞMA

Endometriyal karsinom kadın genital sisteminin en sık malign neoplazisidir.<sup>[1,2,8,9,11]</sup> Endometriyal karsinomlar histolojik olarak endometriyoid ve özel varyant tipleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Tüm olguların dörtte üçünü oluşturan endometriyoid karsinom en sık endometriyal adenokarsinom tipidir.<sup>[1,2,12]</sup>

İnsan endometriyumu menstrüel siklusta kesin bir hormonal kontrol altındadır. Siklik endometriyumda çok önemli bir yeri olan apoptoz, istenmeyen veya fonksiyonunu kaybetmiş hücrelerin eliminasyonu için gerekli olan fizyolojik bir mekanizmadır.<sup>[13-15]</sup> Apoptoz özellikle luteal fazda, menstrüasyon sırasında ve kısmen erken proliferatif fazda gözlenir.<sup>[5,16,17]</sup> Karsinogenezde ise hücre bölünmesi ve hücre ölümünün karşılaştırmalı oranları kanserin ne kadar hızlı büyüyeceğini belirler.<sup>[15]</sup>

Mitokondriyal ve nükleer membranlarda ve endoplazmik retikulumlarda bulunan bir proteini kodlayan 18. kromozomda yerleşik bir protoonkojen olan bcl-2, apoptozu engelleyerek sağlıklı veya patolojik olan hücrelerin hayatta kalması için fonksiyon görür.<sup>[5,7-9,13-15,18-23]</sup> Endometriyumda bcl-2 ekspresyonu normal proliferatif endometriyumda ve çeşitli tipte endometriyal hiperplazilerde ve endometriyum karsi-



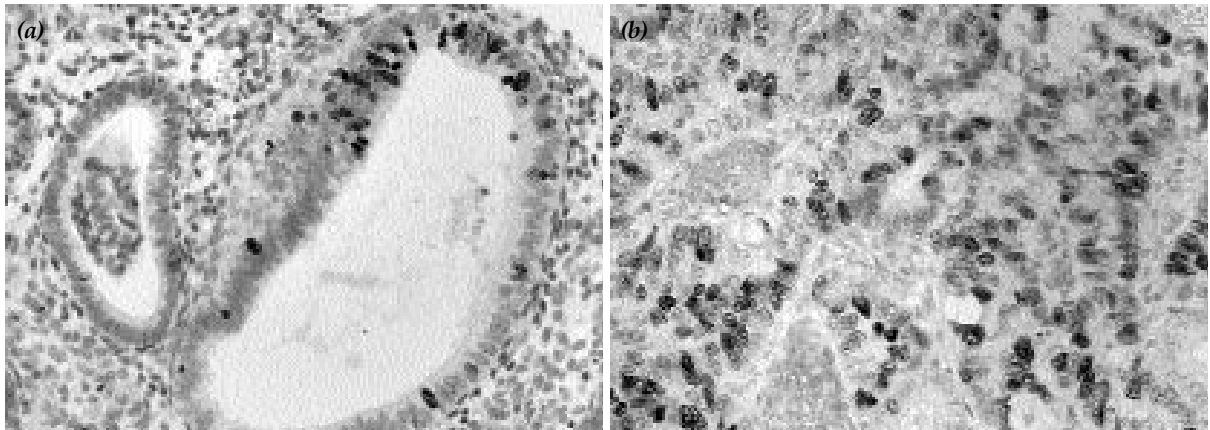
Şekil 2. (a) Basit hiperplazide endometriyal epitelde bcl-2 ile kuvvetli sitoplazmik reaksiyon (bcl-2 x 100). (b) Endometriyoid karsinomda bcl-2 ile fokal zayıf sitoplazmik reaksiyon (bcl-2 x 100).

nomlarında görülür.<sup>[8,16,19]</sup> Hormonal kontrol altında olduğuna inanılan bcl-2, siklik endometriyumda proliferatif fazda yüksek derecede gözlenirken, sekretuar fazda hızla azalmaktadır.<sup>[1,19,24]</sup> Bcl-2'nin endometriyum karsinomlarındaki ekspresyonunun önemi tam olarak bilinmemektedir.<sup>[8]</sup> Bu çalışmayı planlarken amaçlarımızdan biri de bu noktada somut veriler elde ederek önceki çalışmalara katkıda bulunabilmek olmuştur.

Hiperplazide bcl-2 ekspresyonunun azaldığını bildiren bazı çalışmalar bulunmasına karşılık, genel kabul bcl-2'nin endometriyal hiperplazide kuvvetli pozitiflik gösterdiği yönündedir.<sup>[8,16]</sup> Bcl-2'nin normal endometriyumda reaksiyon vermesi ve hatta hiperplazik endometriyumda daha kuvvetli boyanma göstermesi bcl-

2 ekspresyonunun hormonal kontrol altında olduğunu göstermektedir.<sup>[5,8]</sup> Yine önceki çalışmalar bcl-2 ekspresyonu ile progesteron reseptörü arasında kuvvetli bir ilişki bulunduğunu göstermektedir.<sup>[8,25]</sup> Bir çalışmada, normal fizyolojik homeostazda bcl-2'nin östradiol ile 'up-regule' olduğu, buna karşılık progesteron ile 'down-regule' olduğu bildirilmektedir.<sup>[13]</sup> Yine aynı çalışmada endometriyal karsinomlarda bcl-2 ekspresyonunun progesteron ile 'down-regule' edilebileceği savunulmaktadır.<sup>[16]</sup>

Çalışmalarda proliferatif endometriyum ve basit hiperplazi ile karşılaştırıldığında atipik hiperplazi ve endometriyoid karsinomlarda bcl-2 ekspresyonunun 'down-regulasyon' gösterdiği saptanmıştır.<sup>[6]</sup> Bu bulgular ışığında, tümör malign potansiyel kazandıkça bcl-2 ekspresyonu



Şekil 3. (a) Basit hiperplazide endometriyal epitelde Ki-67 ile seyrek pozitif nükleer reaksiyon (Ki-67 x 400). (b) Endometriyoid karsinomda Ki-67 ile sık pozitif nükleer reaksiyon (Ki-67 x 400).

nun azaldığı söylenebilir.<sup>[6]</sup> Endometriyoid karsinomlarda bcl-2'nin araştırıldığı bir çalışmada bcl-2 ile pozitif olan tüm endometriyoid karsinom olgularının evre 1 olgular olmasına dikkat çekilmiş ve bcl-2 pozitifliğinin beş yıllık sağkalm süresini uzattığı bildirilmiştir.<sup>[26]</sup> Bizim çalışmamızda bcl-2 ile en yüksek ortalama H-skor düzeyi endometriyal hiperplazide elde edilmiş, bunu az bir farkla düzensiz proliferatif endometriyum ve proliferatif endometriyum izlemiştir. Atrofik/inaktif endometriyumda dahi bcl-2 ile boyanma endometriyoid karsinom olgularındaki boyanmadan daha belirgin olmuştur. Mevcut bulgularımızla hem basit hem de kompleks hiperplazi olgularında bcl-2 için H-skor değerlerinin hemen hemen birbirine yakın olduğu söylenebilir. Literatürde hem basit, hem de kompleks hiperplazi olgularında bcl-2 protein ekspresyonunun arttığını gösteren yayınların yanı sıra, bcl-2 ekspresyonunun kompleks atipili hiperplazi olgularında azaldığını bildiren yayınlar da vardır.<sup>[5,7,9]</sup> Çalışmamızda derece 1 endometriyoid karsinom olgularında hiperplaziye göre bcl-2 boyanmasında belirgin bir düşüş gözlenmektedir. Ancak bu düşüş derece 2 ve 3 karsinomlarda çok daha belirgin hale gelmektedir. Derece 2 ile derece 3 endometriyoid karsinomlar arasında bcl-2 boyanmasında hem yaygınlık hem de boyanma kuvveti açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir (Tablo 1). Dereceler arasındaki H-skor farkını gösteren bu sonuçlar da önceden yapılmış olan çalışmalarla uyum göstermektedir.<sup>[8]</sup> Hiperplazilerdeki ve karsinomlardaki boyanma özellikleri göz önüne alındığında ve önceki çalışmalarla da bağlantı kurulduğunda, özet olarak nükleer atipinin gözlenmesi ile birlikte bcl-2 ekspresyonunun azaldığını söylemek mümkündür.<sup>[5]</sup>

Proliferasyon ve endometriyal karsinom hücrelerinin diferansiyasyonu hücre siklusunu destekleyen ve engelleyen çeşitli faktörlerle düzenlenir.<sup>[27]</sup> Bir proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 proliferatif faz boyunca ve sekreter fazın ilk yarısında endometriyum epitel hücrelerinde pozitif nükleer reaksiyon verir.<sup>[13,28]</sup>

Siklik endometriyum ve menopoza sonrası endometriyumlarda Ki-67 ile yapılan bir çalışmada en yüksek Ki-67 pozitifliği %29.7 ile proliferatif

endometriyumda bulunmuştur.<sup>[5,29]</sup> En düşük reaksiyon ise sekreter endometriyumda gözlenmiş, buna karşılık menopoza sonrası endometriyumda Ki-67 pozitifliği %17.9 olarak bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Ki-67, endometriyal karsinomun FIGO evresi, histolojik tipi ve histolojik derecesi ile anlamlı olarak ilişkilidir.<sup>[30]</sup> Endometriyal karsinomlarda Ki-67 reaktifliği tümörün histolojik derecesi ile birlikte yükselme göstermektedir ve nükleer Ki-67 ekspresyonu bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.<sup>[5,23,31,32]</sup> Bizim çalışmamızda olduğu gibi, önceden yapılmış olan çalışmalarda da hem bcl-2, hem de Ki-67'nin proliferatif ve hiperplazik endometriyumlarda yüksek oranlarda izlenmiş olması ilginç bir gözlem olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>[5]</sup> Bu, apoptoz ve proliferasyonu kontrol eden mekanizmaların hücre siklusu sırasında aynı anda aktive edildiği inancını desteklemektedir.<sup>[5]</sup>

Ki-67 indeksi ile mitotik indeksin karşılaştırıldığı bir çalışmada Ki-67 ile mitotik indeks arasında, çalışılmış olan endometriyal sekansların tamamında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Yine bir başka çalışmada endometriyoid karsinomlarda derece ve mitozla paralellik gösteren Ki-67 sonuçları bildirilmiştir.<sup>[33]</sup> Bu sonuçlar bizim endometriyal hiperplazi ve endometriyoid karsinomlarda Ki-67 indeksi ve mitoz arasındaki paralellığı gösteren bulgularımızla karşılaştırıldığında, yaklaşık aynı sonuçların bizim çalışmamızda da elde edildiğini söylemek mümkündür. Ancak, her ne kadar çalışmamızda milimetrekaredeki mitoz sayısı Ki-67'de olduğu gibi derece ile doğru orantılı bir artış göstermişse de, bu paralellik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmamızda atrofik-inaktif endometriyum olgularında mitozla hiç rastlanmamıştır. Buna karşılık Ki-67 indeksi %8.4 olarak bulunmuştur. Bu da atrofik veya inaktif endometriyumda bile bir miktar proliferatif aktivitenin devam ettiğini göstermektedir. Bu proliferatif aktivite ile birlikte apoptozun da bir miktar engellendiği bcl-2 boyanması ile görülmüştür. Bulgularımıza göre en azından atrofik/inaktif endometriyumda antiapoptotik aktivitenin endometriyoid karsinomdan daha fazla korunduğunu söylemek mümkün olabilmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen verilere göre Ki-67 boyanmasında siklik endometriyum ve hiperplazi olgularına oranla endometriyoid karsinom olgularında belirgin bir artış görüldüğünü söyleyebiliriz. Mitoz oranındaki artış buna eşlik ederken, bcl-2 boyanmasında özellikle derece 2 ve 3 endometriyoid karsinomlarda, derece 1 endometriyoid karsinom, hiperplazi ve siklik endometriyuma göre belirgin bir azalma gözlenmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, editor. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 501- 61.
2. Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai J, editor. Rosai and ackerman's surgical pathology. St Louis: Mosby-Year Book; 2004. p. 1569- 635.
3. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13:295-308.
4. Al Kushi A, Lim P, Aquino-Parsons C, Gilks CB. Markers of proliferative activity are predictors of patient outcome for low-grade endometrioid adenocarcinoma but not papillary serous carcinoma of endometrium. *Mod Pathol* 2002;15:365-71.
5. Morsi HM, Leers MP, Jager W, Bjorklund V, Radespiel-Troger M, el Kabarity H, et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neopeptide, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:118-26.
6. Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, Ikeda K, Watari H, Fujimoto T, et al. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1998;79:153-8.
7. Miturski R, Semczuk A, Tomaszewski J, Jakowicki J. bcl-2 protein expression in endometrial carcinoma: the lack of correlation with p53. *Cancer Lett* 1998; 133:63-9.
8. Taskin M, Lallas TA, Barber HR, Shevchuk MM. bcl-2 and p53 in endometrial adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1997;10:728-34.
9. Cinel L, Polat A, Aydin O, Dusmez D, Egilmez R. Bcl-2, iNOS, p53 and PCNA expression in normal, disordered proliferative, hyperplastic and malignant endometrium. *Pathol Int* 2002;52:384-9.
10. Castro A, Johnson MC, Anido M, Cortinez A, Gabler F, Vega M. Role of nitric oxide and bcl-2 family genes in the regulation of human endometrial apoptosis. *Fertil Steril* 2002;78:587-95.
11. Giuffre G, Fulcheri E, Gualco M, Fedele F, Tuccari G. Standardized AgNOR analysis as a prognostic parameter in endometrial carcinoma, endometrioid type. *Anal Quant Cytol Histol* 2001;23:31-9.
12. Ikawa S, Sano T, Furumoto H, Aono T. Multidirectional differentiation of endometrial carcinoma with special reference to tumor aggressiveness evaluated by Ki-67 expression. *Gynecol Oncol* 1999; 72:323-30.
13. Dahmoun M, Boman K, Cajander S, Westin P, Backstrom T. Apoptosis, proliferation, and sex hormone receptors in superficial parts of human endometrium at the end of the secretory phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1737-43.
14. Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994;73:2013-26
15. Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993;341:1251-4.
16. Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB. Correlation of proliferation indices, apoptosis, and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic, and malignant endometrium. *Hum Pathol* 1998;29:1150-9.
17. von Rango U, Classen-Linke I, Krusche CA, Beier HM. The receptive endometrium is characterized by apoptosis in the glands. *Hum Reprod* 1998;13:3177-89.
18. Coppola D, Fu L, Nicosia SV, Kounelis S, Jones M. Prognostic significance of p53, bcl-2, vimentin, and S100 protein-positive Langerhans cells in endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 1998;29:455-62.
19. Saegusa M, Okayasu I. Down-regulation of bcl-2 expression is closely related to squamous differentiation and progesterone therapy in endometrial carcinomas. *J Pathol* 1997;182:429-36.
20. Nunez G, Clarke MF. The Bcl-2 family of proteins: regulators of cell death and survival. *Trends Cell Biol* 1994;4:399-403.
21. Osborne BA, Schwartz LM. Essential genes that regulate apoptosis. *Trends Cell Bio* 1994;4:394-9.
22. Crescenzi E, Palumbo G. Bcl-2 exerts a pRb-mediated cell cycle inhibitory function in HEC1B endometrial carcinoma cells. *Gynecol Oncol* 2001;81:184-92.
23. Dabbs DJ, editor. *Diagnostic immunohistochemistry*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.
24. Niemann TH, Trgovac TL, McLaughy VR, Vaccarello L. bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;63:318-22.
25. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis M, Anastasiadis P. Endometrial carcinoma: association of steroid hormone receptor expression with low angiogenesis and bcl-2 expression. *Virchows Arch* 2001;438:470-7.
26. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A, Nakopoulou L, Zerva C, Dimopoulos A, et al. Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in carcinoma of the endometrium. *Acta Cytol* 1999; 43:1039-44.
27. Milde-Langosch K, Bamberger AM, Goemann C, Rossing E, Rieck G, Kelp B, et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins in endometrial carcinomas: correlations with hormone receptor status and clinicopathologic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:537-44.
28. Toki T, Horiuchi A, Li SF, Nakayama K, Silverberg SG, Fujii S. Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocyto-

- chemical study. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:45-53.
29. Ambros RA. Simple hyperplasia of the endometrium: an evaluation of proliferative activity by Ki-67 immunostaining. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19:206-11.
  30. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998;4:2779-85.
  31. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol* 1999;17:1382-90.
  32. Salvesen HB, Das S, Akslen LA. Loss of nuclear p16 protein expression is not associated with promoter methylation but defines a subgroup of aggressive endometrial carcinomas with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:153-9.
  33. Aksoy F, Seçkin S, Günçe S, Ergül G. Endometriyumda hiperplazi ve adenokarsinoma olgularında PCNA ve Ki-67 ile proliferatif aktivite. *Ankara Patoloji Bülteni* 1998;15:16-8.