

Investigation for Prostate Specific Antigene Expression of Endometrial Pathologies

Endometriyal Patolojilerde Prostat Spesifik Antijen Ekspresyonunun İncelenmesi

Dinçer Sümer^{1*}, Ayşe Gonca Yenisu², Abdullah Boztosun³, Hatice Özer⁴, Handan Aker⁴, Ali Yanık²

1. Özel Melikgazi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kayseri, Türkiye
2. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Sivas, Türkiye
3. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Antalya, Türkiye
4. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D. Sivas, Türkiye

ABSTRACT

Aim: The objective of study is to immunohistochemically investigate and compare the expression of Prostate Specific Antigene (PSA) in proliferative endometrium, endometrial hyperplasia and endometrioid type endometrial carcinoma.

Patients and Methods: 88 immunohistochemical staining method performed hysterectomy specimen, diagnosed as proliferative endometrium (n:29), endometrial hyperplasia (n:28) and endometrioid type of endometrial carcinoma (n:31) were included in the study. A paraffin block showing the best pathology in each case was used for immunohistochemical staining with a prostate-specific antigen. The number of cells stained positively and the intensity of staining was determined semiquantitatively. For each case, the values of the two parameters (the number of positive cells and intensity of the staining) were multiplied, resulting in possible scores from 0 to 12.

Result: PSA immunoreactivity was positive for 79.5% of all study hysterectomy specimens. Mean immunohistochemical staining score was 3,4±3 for proliferative endometrium group, 4,1±3 for endometrial hyperplasia group and 2,2±3 for endometrial carcinoma group. The difference for PSA expression score was not significant for groups. PSA expression was not significant for grade and stage of endometrial carcinoma.

Conclusion: The results demonstrated the presence of PSA in most of the endometrial tissues. The expression is not significant for endometrial pathologies and suggests that it is not associated with endometrial carcinoma.

Key words: Prostate Specific Antigene, Endometrial carcinoma, Immunohistochemistry

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı Prostat Spesifik Antijen ekspresyonunu proliferatif endometriyum, endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri dokularında immünohistokimyasal olarak araştırmak ve kıyaslamaktır.

Hastalar ve Yöntemler: Endometrioid tip Endometrial Karsinom tanısı almış 31, Endometriyal Hiperplazi tanısı almış 29 ve Proliferatif Endometriyum tanısı almış 28 olmak üzere toplam 88 olguya ait histerektomi materyali araştırma kapsamına alınmıştır. Her olguda patolojiyi en iyi gösteren bir parafin blok prostat spesifik antijen ile immünohistokimyasal boyama için kullanılmıştır. Pozitif boyanan hücre sayısı ve boyanma yoğunluğu semikantitatif olarak belirlenmiştir. Her bir vaka için iki parametre çarpılarak 0 ile 12 arası nihai puan elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 88 histerektomi materyalinin 70'inde (%79.5) PSA ekspresyonu olduğu görülmüştür. İmmünohistokimyasal boyanma puanlarına bakıldığında proliferatif endometriyum ortalama puanın 3,4±3, Endometriyal hiperplazi grubunda 4,1±3, Endometriyum kanseri grubunda 2,2±3 olduğu görülmüştür. Grupların boyanma puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Karsinom grubunda hastalığın evresi ve grade'i PSA ekspresyonu açısından farklılık göstermemektedir.

Sonuç: Çalışmamız Prostat spesifik antijenin endometriyum dokusunda yüksek oranda eksprese olduğunu göstermektedir. Bu ekspresyon endometriyal patolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark kazanmamaktadır ve PSA'nın endometriyal karsinom ile ilişkili olmadığını işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat Spesifik Antijen, Endometrial karsinom, İmmünohistokimyasal

Geliş Tarihi: 29.03.2018 / Kabul Tarihi: 17.09.2018 / Yayınlanma Tarihi : 13.11.2018

* Sorumlu Yazar: Dinçer Sümer, Op.Dr, Özel Melikgazi Hastanesi, Kayseri, Türkiye Tel: +905073432971 e-mail: drdincersumer@gmail.com

Endometriyal karsinom (EK) dünya genelinde meme, kolon ,akciğer, serviks uteri ve mide kanserinden sonra 6. sırada görülen kanser olup, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörüdür. Dünyada 2012 yılında 320000 yeni hasta endometriyal karsinom tanısı almıştır[1]. Patogenetik olarak iki tipe ayrılmaktadır [2,3]. Tip 1 vakaların %75-85 ini oluşturmakta olup patofizyolojisinde östrojen önemli rol oynamaktadır. Tip 2 ise östrojenden bağımsız olup atrofik endometriyum ile ilişkilidir[3,4]. Endometrioid karsinomun prekürsör lezyonları içerisinde, geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellikle anormal proliferasyonlar grubu olan endometriyal hiperplaziler bulunmaktadır[5,6].

Endometriyal dokuda İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1)'in östrojenin proliferatif etkisine aracılık yaptığı düşünülmektedir[7]. Laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda östrojenin IGF-1 proteinini ve mRNA'sını lokal olarak arttırdığı belirlenmiştir [8,9]. İnhibitör ve apoptotik etkisi ön plana çıkan IGFBP-3 yüksek seviyeleri ile endometriyal karsinom arasında ise ters orantı tespit edilmiştir[10]. Benzer şekilde IGFBP-3 seviyelerinin kontrol grubuna göre endometriyal karsinomlu hastalarda daha düşük olduğu görülmüştür [11]. Gribben L yaptığı çalışmada endojen IGFBP-3'ün endometriyal karsinom hücrelerinin adezyon ve migrasyon dinamiklerini etkilediğini göstermişlerdir ve metastazın düzenlenmesinde önemini olabileceğini ifade etmişlerdir [12]. IGFBP'ler kendilerine karşı aktivite gösteren proteazlar ile etkilenebilmektedirler [13]. Prostat spesifik antijen IGFBP'lere karşı proteaz etkisi tespit edilen ilk enzimdir ve IGFBP-3'ü parçalarına ayırarak IGF'lere karşı afinitesinin düşmesine ve hücre büyümesine karşı inhibitör etkisinin azalmasına neden olmaktadır[14].

Bu çalışmanın amacı Prostat Spesifik Antijen ekspresyonunu endometriyum kanseri, normal endometriyum ve endometriyal hiperplazi dokularında immünohistokimyasal olarak araştırmak ve PSA ekspresyonu ile endometriyal karsinom arasındaki ilişkiyi incelemektir

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada 2006-2010 yılları arasında Endometrioid tip Endometrial Karsinom tanısı almış 31 , Endometriyal Hiperplazi tanısı almış 29 (Basit atipisiz hiperplazi 22, basit atipili hiperplazi 1, kompleks atipili hiperplazi 6 adet) ve Proliferatif Endometriyum tanısı almış 28 olmak üzere toplam 88 olguya ait histerektomi materyali araştırma kapsamına alınmıştır. Olguların de-

mografik ve takip bilgileri klinik dosyalarından elde edilmiştir. Laboratuvar arşivimizden elde edilen preparatlar ışık mikroskopunda incelenerek Endometrial karsinom tanılı 31 olgunun grade ve evresi FIGO'nun 2010 yılında önerdiği sisteme göre yeniden sınıflandırılmıştır. Her olguda patolojiyi en iyi gösterdiğine inanılan bir parafin blok prostat spesifik antijen (Prostate specific antigen (PSA) Clone EP1588Y, Thermo scientific, USA) ile immünohistokimyasal çalışma için kullanılmıştır. Tüm antikorlar için benign prostat hiperplazi tanısı almış iki vakaya ait parafin bloklar pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal boyanma manuel olarak hazırlanmış olup, değerlendirme için daha önce Perio G. ve Brustmann H. tarafından kullanılan yöntem kullanılmıştır [15,16]. Pozitif boyanan hücre sayısı semikantitatif olarak değerlendirilmiştir (%0 (0), <%10 (1), %10-50 (2),%51-80 (3), >%80 (4) puan). Boyanma yoğunluğu zayıf (1+), orta (2+) ve güçlü (3+) olarak belirlenmiştir. Her bir vaka için iki parametre çarpılarak 0 ile 12 arası nihai puan elde edilmiştir. Çalışmamızın verileri SPSS 14,0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kolmogorov-smirnov testi, Varyans analizi ve Ki-kare testleri uygulanmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Etik Kurulu onayı alınmıştır (Tarih: 24.04.2012, Karar no:2012-04/24).

BULGULAR

Grupların yaş ortalamaları proliferatif endometriyum grubunda 46, hiperplazi grubunda 46, Endometriyum kanseri grubunda 59 olarak bulunmuştur. Endometriyum kanseri grubunda yaş ortalaması, diğer grupların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,001). Gebelik sayısı proliferatif endometriyum grubunda 4, hiperplazi grubunda 4, Endometriyum kanseri grubunda 5 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır(p=0,343). Proliferatif endometriyum grubundaki 28 hastanın 2 sinde (%7,1) diyabetes mellitus tespit edilirken; endometriyal hiperplazi grubundaki 29 hastanın 7 sinde (%24,1), endometriyum kanseri grubunda 10 hastada (%33,3) tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(p=0,051). Proliferatif endometriyum grubunda 5 hastada (%17,9) hipertansiyon tespit edilirken; endometriyal hiperplazi grubunda 8 hastada (%27,6), endometriyum kanseri grubunda 17 hastada (%56,7) tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,005). Prolifera-

tif endometriyum grubunda 3 hastada (%10,7) sigara kullanımı öyküsü varken; endometriyal hiperplazi grubunda 5 hastada (%17,2), endometriyum kanseri grubunda 4 hastada (%14,8) tespit edilmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0,777$).

Prostat spesifik antijen ile immünohistokimyasal boyanma puanlarına bakıldığında proliferatif endometriyum grubunda 3 hastanın '0', 11 hastanın '1', 2 hastanın 12 puan aldığını ve ortalama puanın $3,4\pm 3$ olduğu görülmüştür. Endometriyal hiperplazi grubunda 1 hastanın '0', 7 hastanın '1' ve hiçbir hastanın 12 puan almadığını ve ortalama puanın $4,1\pm 3$ olduğu görülmüştür. Endometriyum kanseri grubunda 14 hastanın '0', 7 hastanın '1', 2 hastanın 12 puan aldığını ve ortalama puanın $2,2\pm 3$ olduğu görülmüştür. Grupların boyanma puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,102$). Grupların özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo-1: Grupların verilerinin karşılaştırılması

Parametre	Proliferatif Endometriyum(n:28)	Endometriyal Hiperplazi (n:29)	Endometriyal Karsinom (n:31)	Sonuç
Yaş	46	46	59	$p=0,001$
Gravida	4	4	5	$p=0,343$
Diabetes mellitus	2 (%7,1)	7(%24,1)	10 (%33,3)	$p=0,051$
Hipertansiyon	5 (%17,9)	8 (%27,6)	17 (%56,7)	$p=0,005$
Sigara kullanımı	3(%10,7)	5(%17,2)	4(%14,8)	$p=0,777$
İmmünohistokimyasal boyanma puanı	$3,4\pm 3$	$4,1\pm 3$	$2,2\pm 3$	$p=0,102$

Endometriyum kanseri grubunda 23(%74,2) hasta evre 1, 5 (%16,1) hasta evre 2 ve 3(%3,4) hasta evre 3 olarak tespit edilmiştir. Evre 4 hastaya rastlanmamıştır. Hastaların 22si (%71,0) grade 1, 7 si (%22,6) grade 2 ve 2si (%2,3) grade 3 olarak değerlendirilmiştir. Kanser hücrelerinin grade'leri, prostat spesifik antijen ile immünohistokimyasal boyanma puanları açısından karşılaştırıldığında grade 1 olan 22 hastanın ortalama puanı $2,55\pm 3$, grade 2 olan 7 hastanın puanı $1,86\pm 2$ ve grade 3 olan 2 hastanın puanı $0,50\pm 0$ olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,979$). Hastalığın evresi, prostat spesifik antijen ile immünohistokimyasal boyanma puanları açısından karşılaştırıldığında evre 1 olan 23 hastanın ortalama puanı $2,22\pm 3$, evre 2 olan 5 hastanın puanı $3,00\pm 2$ ve evre 3 olan 3 hastanın puanı $1,33\pm 2$ olarak belirlenmiştir. Hastalığın evreleri arasında immünohistokimyasal boyanma bakımından istatistiksel olarak

anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,405$).

TARTIŞMA

Endometriyal karsinom ileri yaş hastalığıdır ve genellikle 55-65 yaşlarında en sık görülmektedir. 40 yaşından önce nadirdir [17]. Çalışmamızda grupların yaş ortalamalarına bakıldığında karsinom anlamlı olarak daha ileri yaşta görülmektedir. XU WH yaptığı çalışmasında endometriyal karsinom hastalarında ortalama yaşı 55.2 olarak bulmuşken, Göksedef BPC 56.2 olarak bulmuşlardır[18,19]. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Reproduktif özellikler ve endometriyal karsinom ilişkisini inceleyen çalışmalar göstermektedir ki gravida ve parite endometriyal karsinom ile ilişkilidir ve nulliparite ve nulliparite endometriyal karsinom riskini arttırmaktadır [6,20,21]. XU WH çalışmasında nulliparitenin endometriyal karsinom riskini 1.93 arttırdığını belirtmiştir[18]. Aynı çalışmasında miada ulaşın veya ulaşmasın gebelik sayısının endometrial kanser riskini anlamlı olarak azalttığını işaret etmiştir. Göksedef BPC endometrioid tip adenokarsinom hastalarında gravida ve parite sayısını 3 olarak belirtmişlerdir[19]. Çalışmamızda çalışma grupları arasında gravida sayısı arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır.

Gerber J endometriyal risk faktörlerini incelediği derlemede Diyabetes mellitus ile endometriyal karsinom arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtmektedir ve risk faktörü olarak kabul etmektedir [22]. Noto H yaptığı çalışmada diyabetes mellitusun endometriyal karsinom riskini 3.43 kat, Friberg E yayımladığı meta analizde ise 2,10 kat arttırdığını belirtmişlerdir[23, 24]. Nicholas Z 490 hasta içeren çalışmasında karsinom hastaların %26'sında diyabet olduğunu belirtmiştir[25]. Çalışmamızda karsinom grubunda daha yüksek oranda diyabet tespit edilmekle birlikte diğer çalışma grupları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Hipertansiyon endometriyal karsinom ile ilişkisi bilinmemekte, fakat genellikle obezite ve diyabete eşlik etmesinden dolayı ve neden-sonuç ilişkisi net olarak ortaya konulmadığından dolayı bağımsız risk faktörü olarak desteklenmemektedir [26]. Frick ve ark. hipertansiyonun yaşlı ve obez hastalarda sık görülmesine rağmen endometriyal karsinom için tek başına önemli bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir[27]. Yine de endometriyum kanseri vakalarının %25'inde hipertansiyon veya aterosklerotik kalp hastalığı bulunmaktadır[28].

Çalışmamızda karsinom grubunda hipertansiyon literatürle uyumlu olarak anlamlı oranda fazla bulunmuştur..

Brinton LA ve Viswanathan AN sigara kullanımının endometriyal kansere karşı koruyucu etkisi olduğunu belirtmişlerdir[29,30]. Nicholas Z 490 hasta içeren çalışmasında hastaların %11'inde sigara kullanımı olduğunu fakat sigara kullanımı ile sağkalım arasında ilişki bulamadığını belirtmiştir[25]. Çalışmamızda sigara kullanım oranları açısından çalışma grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır

Prostat spesifik antijen, prostat kanserinin tanı ve takibinde 20 yıldan uzun zamandır kullanılan serin proteaz etkisi gösteren kallikrein sistemi üyesi bir enzimdir[31]. Prostat spesifik antijen, prostat bezine yüksek spesifite göstermesine rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda anne sütü, meme, meme kist sıvıları, tükürük, idrar, anal kanal epitelyumu gibi prostat dışındaki dokularda da varlığı gösterilmiştir [32-34]. Literatürde endometrial glandlarda PSA varlığını araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve farklı sonuçlar bildirildiği görülmektedir. Shaw çalışmasında ELİSA yöntemini kullanarak 7 yetişkin ve 3 fetal dokuda PSA varlığını araştırmıştır ve sadece fetal adrenal dokuda ve erişkin prostat dokusunda PSA varlığını gösterebilmiştir[35]. Serviks, fallop tüpleri, overler, uterus ve vaginada PSA varlığını tespit edememiştir. Bir başka çalışmada Yıldırım B 10 adet geç proliferatif evre, 10 adet erken sekretuar evre ve 10 adet geç sekretuar evredeki endometriyumda PSA varlığı immünohistokimyasal olarak araştırılmış olup, dokuların hiçbirinde PSA varlığı tespit edilememiştir[36]. Clement revers transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemini kullanarak yaptığı çalışmasında PSA gen ekspresyonunu insan endometriyumunda göstermiştir[37]. Ve PSA varlığının önemine dikkat çekerek PSA'nın uterus fonksiyonlarında potansiyel lokal regülatör olabileceğini belirtmiştir. Başka bir çalışmada Seliger 97 adet meme kanseri dokusu ve 14 adet insan endometriyum dokusunu çalışmasına dahil etmiş ve meme kanseri dokusunda %84.5 oranında ve endometriyum dokularının 12sinde PSA varlığını göstermiştir[38]. Çalışmamız PSA varlığını incelediğimiz toplam 88 endometriyum dokusunun 70'inde (%79.5) PSA ekspresyonu olduğunu göstermektedir. Bulgularımız Clement ve Seliger'in çalışmalarını desteklemektedir.

Çalışmamızda endometriyal dokularda yüksek oranda PSA ekspresyonu olduğunu tespit etmemize rağmen

immünohistokimyasal boyanma puanlarının düşük kaldığı görülmektedir (3,4±3; 4,1±3; 2,2±3 sırasıyla). Bu durum endometriyal glandlar ile PSA arasında güçlü bir ilişki olmadığını işaret etmektedir. Endometriyal patolojileri immünohistokimyasal boyanma puanları açısından karşılaştırdığımızda, gruplar içinde en az puanı karsinom grubunun almış olduğunu fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını görmekteyiz. Bu sonuçlar endometriyal karsinom ile PSA arasında bir bağlantı kurulamayacağını göstermektedir. PSA ekspresyonunun karsinom hastalarının evreleri ve gradeleri ile anlamlı farklılık tespit edilememiş olması da endometriyal karsinom dokusu ile PSA ekspresyonunu arasında ilişki olmadığını desteklemektedir. Karsinom grubundaki istatistiksel olmayan düşük ekspresyon karsinom grubunun anlamlı olarak ileri yaşta görülmesinden kaynaklanabileceği gibi, bu çalışmanın konusu olmayan tümöral dokulardaki kromozomal instabiliteden kaynaklanabileceği düşüncesini oluşturmuştur.

Sonuç olarak çalışmamız Prostat spesifik Antijenin endometriyum dokusunda yüksek oranda eksprese olduğunu göstermektedir. Bu ekspresyon endometriyal patolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark kazanmamaktadır ve PSA'nın endometriyal karsinom ile ilişkili olmadığını işaret etmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):10-7 .
3. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*. 2004 Mar;444(3):213-23 .
4. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twigg LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Nov;167(5):1317-25.
5. Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescent and young women 15 to 20 years of age: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:201–13.
6. Chamlian DL, Taylor HB. Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gynecol*. 1970;36:659–66.
7. Rutanen EM. Insulin-like growth factors in endometrial function. *Gynecol Endocrinol*, 1998;12:399 – 406.
8. Rutanen EM, Pekonen F, Nyman T, Wahlstrom T. Insulin-like growth factors and their binding proteins in benign and malignant uterine diseases. *Growth Regul* 1993;3:74-7.
9. Hana V, Murphy LJ. Expression of insulin-like growth factors and their binding proteins in the estrogen responsive Ishikawa human endometrial cancer cell line. *Endocrinology* 1994;135:2511-6.

10. Lacey JV Jr, Potischman N, Madigan MP, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB et al. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a U.S. case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Apr;13(4):607-12.
11. Oh JC, Wu W, Tortolero-Luna G, Broaddus R, et al. Increased plasma levels of insulin-like growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 are associated with endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 May;13(5):748-52.
12. Gribben L, Baxter RC, Marsh DJ. Insulin-like growth factor binding protein-3 inhibits migration of endometrial cancer cells. *Cancer Lett.* 2012 Apr 1;317(1):41-8.
13. Jogie-Brahim S, Feldman D, Oh Y. Unraveling insulin-like growth factor binding protein-3 actions in human disease. *Endocr Rev.* 2009 Aug;30(5):417-37.
14. Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG. Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol.* 1994 Sep;142(3):407-15.
15. Peiro G, Diebold J, Baretton GB, Kimmig R, Löhns U. Cellular apoptosis susceptibility gene expression in endometrial carcinoma: correlation with bcl-2, bax, and caspase-3 expression and outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:359– 67.
16. Brustmann H. Expression of cellular apoptosis susceptibility protein in serous ovarian carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2004;92:268– 76.
17. Kumar V, Abbas A. Robbins and Cotran Patologic Basis of Disease 8th Edition Philadelphia Saunders Elsevier 2010 pg1005-1065.
18. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer.* 2004 Feb 10;108(4):613-9.
19. Göksedef BPC, Akbayır Ö, Çorbacıoğlu A. Comparison of preoperative endometrial biopsy grade and final pathologic diagnosis in patients with endometrioid endometrial cancer. *J Turkish German Gynecol Assoc.* Yıl: 2012 Cilt: 13 Sayı: 2 106-110.
20. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiapparino F, Polatti A et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1998 Jun 10;76(6):784-6.
21. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1996 Jun 15;143(12):1195-202.
22. Gerber J, Sozański L, Suchocki S. The risk factors of endometrial cancer. *Ginekol Pol.* 2001 Dec;72(12A):1418-22.
23. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications.* 2010 Sep-Oct;24(5):345-53. Epub 2010 Jul 24. Review.
24. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2007 Jul;50(7):1365-74.
25. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, Gaffney DK. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. *Am J Clin Oncol.* 2014 Apr;37(2):131-4.
26. Sorosky JL. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2012 Aug;120(2 Pt 1):383-97.
27. Frick HC 2nd. Management of noninvasive cancer of the endometrium. *Surg Clin North Am.* 1978 Feb;58(1):61-5.
28. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. 'Corpus Uteri'nin kotu huylu lezyonları. *Danforth Obstetrik ve Jinekoloji, yedinci baskı, Yuce eklatı/Yayımlı/Dağıtım/A.Ş., İstanbul, 1997, 941-955.*
29. Brinton LA, Lacey JV Jr, Devesa SS: Epidemiology of uterine corpus cancer. In Gershenson DM, McGuire WP, Gore M, et al (eds): *Gynecologic Cancer: Controversies in Management.* New York, Churchill Livingstone, 2004, p 190.
30. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, Hunter DJ, Barbieri RL, Rosner B, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer.* 2005 May 10;114(6):996-1001.
31. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987 Oct 8;317(15):909-16.
32. Paliouras M, Borgono C, Diamandis EP 2007 Human tissue kallikreins: the cancer biomarker family. *Cancer Lett* 249:61–79 Paliouras M 2007.
33. Radowicki S, Kunicki M. Prostate specific antigen in women with menstrual disturbances and fibrocystic mastopathy. *J Endocrinol Invest.* 2009 Nov;32(10):821-4.
34. Kamoshida S, Tsutsumi Y. Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anal gland. *Hum Pathol.* 1990 Nov;21(11):1108-11.
35. Shaw JL, Diamandis EP. Distribution of 15 human kallikreins in tissues and biological fluids. *Clin Chem.* 2007 Aug;53(8):1423-32.
36. Yıldırım B, Bayramoğlu H, Duzcan E. Detection of Prostate-Specific Antigen In Endometrium Using Immunohistochemical Methods: Is It Possible? *Gynecology Obstetrics and Reproduction Medicine* 2002,8(2):105-107.
37. Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun;78(6):1536-9.
38. Seliger E, Kaltwasser P, Röpke F. Determination of prostate-specific antigen (PSA) in cytosol of breast tumors and human endometrium—new diagnostic approaches. *Zentralbl Gynakol.* 1998;120(4):172-5.

How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Sümer D, Boztosun A, Özer H, Yenicesu AG, Aker H, Yanık A. [Investigation for Prostate Specific Antigene Expression of Endometrial Pathologies]. *Acta Med. Alanya* 2018;2(3):188- 192. Turkish doi: 10.30565/ medalanya.410957