

Endometrial karsinomlarda bcl-2, nm 23 ve E-Cadherin ekspresyonlarının yaş, histolojik tür, derece, evre ve myometrial invazyon derinliği ile ilişkisi*

THE RELATIONSHIP OF THE EXPRESSION OF bcl-2, nm 23 AND E-CADHERIN WITH HISTOLOGICAL TYPE, GRADE, STAGE, AGE AND DEPTH OF MYOMETRIAL INVASION IN ENDOMETRIAL CARCINOMAS

Sermin ÖZKAL*, Meral KOYUNCUOĞLU*, Uğur SAYGILI**, Emek ÖZEN*, Turhan USLU**, Oktay ERTEN**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum Anabilim Dalı**

ÖZET

Amaç: Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen invaziv tümörüdür. Tümörün histolojik türü, derecesi, evresi, myometrial invazyon derinliği ve lenf düğümü tutulumu endometrial kanserde prognostik önemi bilinen primer faktörlerdir. Bu histolojik parametrelerin yanısıra; bazı onkogen ve tümör supressör genlerin de karsinom gelişimi ve prognozun belirlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada 71 endometrial karsinom olgusunda bcl-2, E-Cadherin ve nm 23 ekspresyonu ile diğer histopatolojik parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada endometrial karsinom nedeniyle radikal ameliyat uygulanmış 71 olgu yer almaktadır. Bu olgulara ait histopatolojik parametreler yeniden gözden geçirilmiş ve tümörden hazırlanan kesitlere streptavidin-biotin yöntemi ile bcl-2, nm 23 ve E-Cadherin ile immunboyama yapılmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak; Spearman, Ki-Kare ve One-Way Anova korelasyon testleri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: E-Cadherin ve bcl-2; diğer tiplere göre daha iyi prognoz gösteren endometrioid adenokarsinomlarda, erken evre ve iyi differansiye tümörlerde yüksek derecelerde eksprese edilmiştir. Ayrıca E-Cadherin ekspresyonu, myometrial kalınlığın 1/2'sinden daha az invazyon gösteren olgularda daha fazla saptanmıştır. Ancak nm 23 ekspresyonu ile bu histopatolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Sonuç: Endometrial karsinomlarda E-Cadherin ve bcl-2 ekspresyonundaki artışın; daha iyi davranışlı histolojik tür, düşük derece ve erken evre gibi iyi prognostik faktörler ile birliktelik gösterdiğini düşünüyoruz. Ayrıca E-Cadherin ekspresyonundaki artış myometrial invazyon derinliğinin azalması ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: endometrium kanseri, nm 23, bcl-2, E-cadherin

SUMMARY

Objective: Endometrial carcinoma is the most common gynaecologic cancer in the women. Histologic type, grade, stage, depth of myometrial invasion and nodal status are established primary factors in assessing the prognosis of endometrial cancer. In recent years, changes in the expression of protooncogenes, tumor suppressor genes and adhesion molecules in carcinomas have investigated by researchers. We studied 71 endometrial cancer if there is any relationship between bcl-2, E-cadherin, nm 23 expression and histopathologic parameters.

Sermin ÖZKAL
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
35340, Inciraltı / İZMİR
Tel: 0-232-2777777 /3447
Faks: 0-232-2777274
e-mail: sermin.ozkal@deu.edu.tr

* Bu çalışma; XIV Ulusal Patoloji Kongresi ve VII. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuş, XIV.Ulusal Kanser Kongresi'nde Bedii Gorbon ödülü almıştır.

Material and methods: The archival tissues of radical materials of 71 cases with endometrial carcinoma were studied. The tumor tissues obtained from archival paraffin blocks were originally fixed in formalin. The blocks were sectioned and mounted on poly-L-lysine coated slides. The avidin-biotin-peroxidase method was performed using the primary mono-

clonal antibody against bcl-2, nm 23 and E-Cadherin.

Results: E-cadherin and bcl-2 expressions were higher in endometrioid type adenocarcinomas, early stages and low grade tumors than the others. In addition; E-cadherin expression was most strongly correlated with depth of myometrial invasion. There was no statistical relationship between nm 23 expression and any of the histopathologic parameters.

Conclusion: We thought, bcl-2 and E-cadherin expression in endometrial carcinoma might be associated with good prognosis. We found negative correlation between E-cadherin expression and depth of myometrial invasion. These results suggest that decreased expression of E-Cadherin facilitates invasion of endometrial carcinoma.

Key words: endometrial cancer, nm 23, bcl-2, E-cadherin

Kadınlarda genital sistem kanserleri, meme ve sindirim sistemi kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer alır. Tüm kadın genital sistemi kanserlerinin %45'ini ve kadınlarda görülen tüm malignitelerin %11'ini oluşturur (1-4).

Hasraların %75'inde tanı konduğu anda kanser uterusu sınırlıdır (2). Tüm evreleri kapsayan olgular değerlendirildiğinde 5 yıllık yaşam süresi %83.4 olarak bildirilmektedir (3). Endometrial kansinomlarda; yaş, histolojik tip, evre, derece, myometrial invazyon derinliği (MİD), ektrauterin yayılım ve lenf düğümü tutulumu gibi iyi bilinen prognostik parametrelerin yanısıra hastaların değerlendirilmesinde, tedavi ve prognozun belirlenmesinde daha objektif ve kesin parametreler üzerinde durulmaktadır. Bunların arasında onkogenler, tümör supressör genleri, DNA ploidi ve diğer genetik çalışmalar yer almaktadır (4-6).

Cadherinler; hücre adezyonunda etkin olan transmembran glikoproteini olup, doku bütünlüğünün korunması ve morfogenez için gereklidir (7-9). E-Cadherin; normal dokuların yanısıra benign ve malign tümörlerde de eksprese edilmektedir ve ekspresyon kaybı, tümör hücrelerinin ayrışmasına neden olarak invazyonu başlatır (9).

Bir protoonkogen olan bcl-2; t(14;18) kromozomal translokasyon gösteren folliküler lenfomalarda tanımlanmıştır (10,11). Bcl-2 protoonkogeni apoptozis olarak bilinen programlanmış hücre ölümünü baskılar (12).

nm 23 geni; ilk olarak mürine melanom hücrelerinde metastazi baskılayıcı gen olarak tanımlanmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda, farklı tümörlerde farklı sonuçlar bulunmuştur (13-16).

Bu çalışmanın amacı; kadınlarda yaygın olarak görülen endometrial kanserlerde bcl-2, nm 23 ve E-Cadherin ekspresyonunun prognostik önemini ve bunların endometrial kansinomlar için kesin prognostik önemleri bilinen diğer histopatolojik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1981-1999 yılları arasında endometrial kansinom nedeniyle radikal ameliyat uygulanmış 71 olgu yer almaktadır. Olgulara ait H-E boyalı preparatlar yeniden gözden geçirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre histolojik sınıflandırmaları ve yeni düzenlenmiş "International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging of Endometrial cancer (FIGO)" sistemine göre evrelendirmeleri yapılmıştır (1).

Her olgu için tümörü en iyi örnekleyen dokuya ait; %10'luk formalinde fikse, parafine gömülü bir blok seçilmiştir ve 5 mikron kalınlıkta hazırlanan kesitler poly-L-lysine ile kaplı lamlara alınmıştır. İmmun boyama; peroksidaz ile işaretlenmiş, streptavidin-biotin yöntemi ile nm 23 (1/25 dilüsyonda; DAKO Rabbit Anti-Human nm 23 protein A.0096, Denmark), E-Cadherin (10 Mikrogram/ml dilüsyonda-liyofilize; ZYMED Mouse Anti-E-Cadherin 70235362, San Francisco) ve bcl-2 (1/50 dilüsyonda; DAKO Mouse Anti-Human bcl-2 Oncoprotein M 0887, Denmark) kullanılarak yapılmıştır.

İmmunoreaktivitenin değerlendirilmesi: nm 23, bcl-2 ve E-Cadherin ile pozitif boyanan tümör hücrelerinin yüzde oranına ve boyanma yoğunluğuna göre derecelendirme yapıldı (11,17,18).

İstatistiksel analiz: İstatistiksel işlemler SPSS (Scientific Package for Social Sciences) programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapıldı. Tüm verilerin tanımlayıcı ya da dağılımsal değerleri alındı. İstatistiksel analizde; hastanın yaşı, tümörün histolojik tipi, derecesi, evresi, myometrial invazyon derinliği ve immunhistokimyasal boyanma özellikleri değerlendirildi. Sonuçlar; Spearman, Ki-Kare (Chi-Square) ve One-Way Anova korelasyon testleri kullanılarak elde edildi. Olasılık katsayısı (p) 0,05'e eşit ya da 0,05'ten küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p < 0,05$).

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan olguların yaşları 38 ile 75 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 58,8'dir. FIGO evreleme sistemine göre; evre I olan 57 (%80,28), evre II olan 3 (%4,22), evre III olan 8 (%11,26) ve evre IV olan 3 (%4,22) olgu vardır (Tablo 1).

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede; olguların 47'si (%66,1) endometrioid adenokarsinom (EAK), 12'si (%16,9) skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrial adenokarsinom (SDGEA), 4'ü (%5,6) müsinöz karsinom (MK), 4'ü (%5,6) seröz papiller karsinom (SPK) ve 4'ü (%5,6) berrak hücreli karsinomdur (BHK). 71 olgunun 7'sinde (%9,85) tümör endometriuma sınırlı iken, 34 olguda (%47,88) 1/2'den daha az ve 30 olguda ise (%42,25) 1/2'den daha derin myometrial invazyon görülmüştür. 47 endometrioid adenokarsinom olgusunun; 30'u

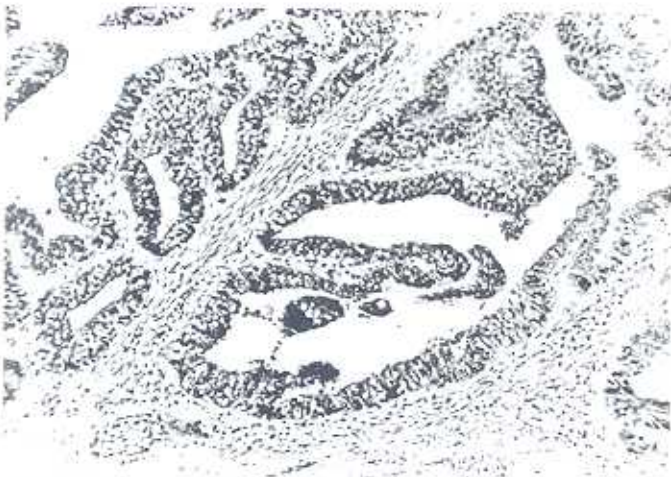
(%63,82) derece I, 11'i (%23,40) derece II ve 6'sı (%12,76) derece III'tür. 12 SDGEA olgusunun ise 3'ü (%25) derece I, 8'i (%66,6) derece II ve 1'i (%8,3) derece III'tür.

Olguların 7'sinde (%9,85) tümör endometriuma sınırlı iken, 34'ünde (%47,88) myometrial kalınlığın 1/2'sinden az ve 30'unda (%42,25) ise myometrial kalınlığın 1/2'sinden fazla invazyon göstermektedir.

bcl-2; endometrioid adenokarsinomlarda, erken evre ve iyi diferansiye tümörlerde yüksek derecelerde eksprese edilmiştir. EAK'da güçlü boyanma görülürken, SPK'nın hiçbirinde güçlü boyanma olmamıştır (Şekil 1). bcl-2 ile tümörün histolojik tipi ($p=0,01$; Ki-Kare), derece ($p < 0,05$; Ki-Kare) ve evre ($p=0,01$; Ki-Kare) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. E-Cadherin, nm 23 ve bcl-2 ekspresyonu ile tümör evresi arasındaki ilişki Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I. FIGO evreleme sistemine göre endometrial kansinomların histolojik türlerinin dağılımı

Tür	Yaş	Evre									
		I			II		III		IV		
		a	b	c	a	b	a	b	c	a	b
EAK(n=47)	38-74	5	23	13	1	1	3	-	-	1	-
SDGEA (n=12)	45-75	2	4	2	-	1	1	-	-	1	1
MK (n=4)	62-66	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-
SPAK(n=4)	53-71	-	1	-	-	-	1	-	2	-	-
BHK (n=4)	43-72	-	3	-	-	-	1	-	-	-	-



Şekil 1. Derece I Endometrioid Adenokarsinom'da bcl-2 ile kuvvetli boyanma (X 100)

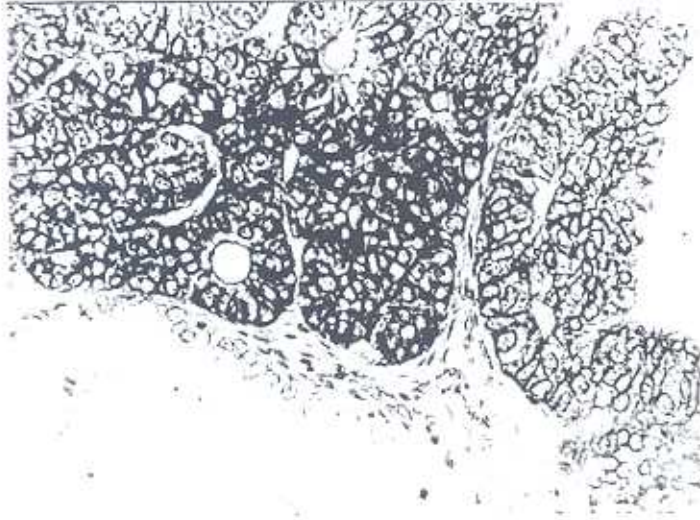
Tablo II. FIGO evreleme sistemine göre tümör evresi ile bcl-2, E-Cadherin ve nm 23 immunoreaktivitesinin karşılaştırılması (Ki-Kare Testi)

EVRE	bcl-2				E-Cadherin			nm 23			
	-	+	++	+++	+	++	+++	-	+	++	+++
I	8	15	13	21	12	21	24	15	14	11	17
II	-	2	-	1	1	1	1	2	1	-	-
III	6	1	1	-	8	-	-	2	3	3	-
IV	1	1	1	-	3	-	-	1	-	1	1
p	0.01				<<0.05			0.50			

E-Cadherin; diğer tiplere göre daha iyi prognoz gösteren endometrioid adenokarsinomlarda, myometrial invazyon derinliği 1/2'den az olan tümörlerde, iyi diferansiye ve erken evre olgularda yüksek derecelerde eksprese edilmiştir (şekil 2). E-Cadherin ekspresyonu ile; tümör tipi ($p=0.001$), derece ($p<<0.05$), evre ($p<<0.05$) ve myometrial invazyon derinliği ($p=0.002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

E-Cadherin, bcl-2 ve nm 23 immunoreaktivitesi ile MİD arasındaki ilişki Tablo III'de verilmiştir.

nm 23 ekspresyonu (şekil 3,4) ile; tümör tipi, derece, yaş, evre ve myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. E-Cadherin, bcl-2 ve nm 23 ekspresyonu ile SDGEA ve EAK'daki derece ilişkisi Tablo IV'de verilmiştir.



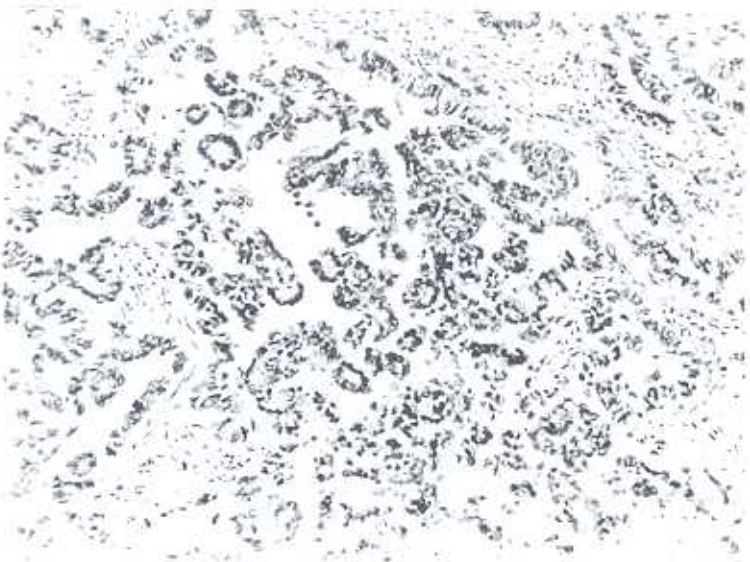
şekil 2. Derece I Endometrioid Adenokarsinom'da E-Cadherin ile kuvvetli sitoplazmik ve membranöz boyanma (X 200)

Tablo III. Tümörde MİD ile bcl-2, E-Cadherin ve nm 23 immunoreaktivitesinin karşılaştırılması (Ki-Kare Testi)

MİD	bcl-2				E-Cadherin			nm 23			
	-	+	++	+++	+	++	+++	-	+	++	+++
İnvazyon yok	-	2	2	3	-	2	5	4	2	-	1
1/2'den ↓ invazyon	5	11	6	12	8	8	18	8	11	6	9
1/2'den ↑ invazyon	9	7	6	7	17	11	2	8	7	7	8
p	0.63				0.002			0.55			



şekil 3. Derece I Endometrioid Adenokarsinom'da nm 23 ile kuvvetli boyanma (X 100)



şekil 4. Seröz Papiller Karsinom'da nm 23 ile kuvvetli boyanma (X 200)

Tablo IV. SDGEA ve EAK'da histolojik derece ile bcl-2, E-Cadherin ve nm 23 immunoreaktivitesinin karşılaştırılması (Ki-Kare Testi)

DERECE	bcl-2				E-Cadherin			nm 23			
	-	+	++	+++	+	++	+++	-	+	++	+++
I (n=33)	-	2	11	20	1	11	21	12	8	3	10
II (n=19)	3	11	4	1	8	10	1	5	6	5	3
III (n=7)	4	3	-	-	7	-	-	2	2	1	2
p	<<0.05				<<0.05			0.48			

TARTIşMA

Epitelial hücrelerde bulunan E-Cadherin dokuların sellüler organizasyonunda anahtar rol oynar (7,9). Inoue ve ark.'nın (17) yaptığı bir çalışmada; kadın genital sistemindeki tüm normal epitelial hücrelerin arasında membranöz E-Cadherin ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte serviks ve vajenin skuamöz epitelinde, matürasyona paralel olarak ekspresyonun azaldığı, süperfisyal hücrelerde ise ekspresyon olmadığı bildirilmiştir. Bunlar muhtemelen dökülen hücrelerdir ve bu durum E-Cadherin'in erişkin dokusunda yapısal bütünlüğün korunmasında önemli olduğunu göstermektedir.

E-Cadherin ekspresyonunun kaybı, tümör hücrelerinin ayrışmasına neden olur ve invazyonu başlatır (9). Bazı kanser üplerinde, E-Cadherin ekspresyonunun; tümör derecesi, tümörün evresi, lenf düğümü metastazı gibi prognostik faktörlerle ters ilişkili olduğu bilinmektedir (7,9,17).

Sakuragi ve ark. (9) endometrium kansinomlarında; tümör derecesi ve MİD artokça E-Cadherin ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Bizim alışmamızda da bu sonuçlar ile uyumlu olarak; E-cadherin ekspresyonu ile tümör derecesi, tümör tipi ve tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bcl-2 protoonkogeni; programlanmış hücre ölümünü engellemek yolu ile hücrelerin ömrünü uzatır ve bunların üzerinde tümör progresyonu için gerekli olan çok sayıda genetik ve çevresel etkilerin birikimine neden olur (19). Nakamura ve ark.'nın (20) yaptığı bir çalışmada; endometrial hiperplazi olgularının büyük bir kısmında bcl-2 ekspresyonu görülürken, endometrial kanser olgularında çok az ya da hiç ekspresyon olmadığı bildirilmiştir.

Chan ve ark.'nın(21) bir çalışmasında da; iyi diferansiyel endometrial kansinomlarda bcl-2 ekspresyonu varken, az diferansiyel kansinomlarda olguların büyük bir kısmında bcl-2 ekspresyonu olmadığı bildirilmiştir.

Bizim alışmamızda ise; bcl-2 ekspresyonu ile tümörün histolojik tipi, tümör derecesi ve tümör evresi

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. İleri evre ve az diferansiyel tümörlerde bcl-2 ekspresyonunun düşük olduğunu gözledik. Endometrioid adenokarsinomlarda diğer tiplere göre daha yoğun ve daha fazla bcl-2 boyanması olduğunu gördük. Ancak serimizde; seröz papiller kansinom, müsinöz kansinom ve berrak hücreli kansinom olgularının sayısı düşüktür.

Metastaz supressör gen olarak bilinen nm 23 geni ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ayrıca nm 23 geninin 2 izotipi olan; nm 23-H1 ve nm 23-H2 ekspresyonu da farklı tümörlerde farklılık göstermektedir (14,16). Melanomların dişında meme kansinomlarında da nm 23 ekspresyonunun azalması; lenf düğümü metastaz sıklığında artış ile ilişkilidir. Bazı tümörlerde ise örneğin; kolon kansinomları, pankreatik tümörler ve nöroblastom olgularında nm 23 ekspresyonunun ilerlemiş hastalık ve agresif davranışla ilişkili olduğu bilinmektedir (14,22). Mandai ve ark.'nın (15) bir çalışmasında; serviks adenokarsinomlarında nm 23-H1 ekspresyonunun azalması kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Watanabe ve ark.'nın (22) bir çalışmasında; endometrial kansinomlarda nm 23-H1 ve nm 23-H2 ekspresyonunun tümör diferansiyasyonundaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Morone ve ark.'nın (23) alışmasında ise; nm 23-H1 düzeyleri ile MİD arasında ters orantılı korelasyon olduğu vurgulanmıştır. Srivatsa ve ark. (24) endometrium kansinomlarında; nm 23-H1 ekspresyonu yokluğunda tümör derecesinde azalma olduğunu, ancak nm 23-H1 ekspresyonu ile evre, ploidi durumu, histolojik tür, MİD ve survi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim kullandığımız nm 23 antikoru; nm 23-H1 ve nm 23-H2 gen ürününün her ikisini de içerdikinden H1 ve H2'nin ayrı ayrı spesifik değerlendirilmesi yapılamamıştır. Çalışmamızda nm 23 ekspresyonu ile tümör tipi, yaş, derece, evre ve MİD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak endometrial kansinomlarda E-Cadherin ve bcl-2 ekspresyonundaki artışın; daha iyi davranışlı histolojik tür, iyi diferansiyasyon gösteren düşük derece ve erken evre tümörler gibi iyi

prognostik faktörlerle birliktelik gösterdiğini düşünürüz. Ek olarak çalışmamızda; E-Cadherin ekspresyonundaki artış MID'nin azalması ile de ilişkili bulunmuştur. Ancak; nm 23 ekspresyonu bu prognostik parametrelerin hiçbirisi ile korelasyon göstermemiştir. Pek çok çalışmada da belirtildiği gibi nm 23'ün endometrial kansinomlarda; meme kansinomu ve melanomlarda olduğu gibi iyi prognostik faktörler ile birlikte olmadığını düşünürüz.

Çalışmamızda; E-Cadherin ve bcl-2 ekspresyonu iyi prognostik faktörler ile doğru orantılı bir korelasyon göstermesine karşın, nm 23 ekspresyonunda böyle bir ilişki gözlenmemiştir. Endometrial kansinomlarda prognostik önemleri henüz kesin olarak bilinmeyen bu yeni parametrelerin, klinik önemlerinin belirlenebilmesi için, daha geniş dizilerde, diğer prognostik faktörler yönünden benzer ve izlemleri tam olan olgularda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma, In: Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, fourth edition. New York: Springer-Verlag, 1994;439-486.
2. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial Hyperplasia, Metaplasia and Carcinoma. In: Fox H, ed. Obstetrical and Gynaecological Pathology, fourth edition. New York: Churchill Livingstone, 1995; 421-511.
3. Platz CE, Benda JA. Female Genital Tract Cancer. Cancer 1995;75:270-294.
4. Homesley HD, Zaino R. Endometrial Cancer: Prognostic Factors. Sem in Oncol 1994;1:71-78.
5. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Marrow CP. Pathologic Models of Predict Outcome for Women With Endometrial Adenocarcinoma. Cancer 1996; 77:1115-1121.
6. Ambros RA, Vigna PA, Figgie J, et al. Observations on Tumor and Metastatic Suppressor Gene Status in Endometrial Carcinoma with Particular Emphasis on p53. Cancer 1994;73:1686-1692.
7. Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion Molecules: Novel Molecular Tools in Tumor Pathology. Hum Pathol 1994;25:849-856.
8. Koukoulis GK, Patriarca C, Gould VE. Editorial: Adhesion Molecules and Tumor Metastasis. Hum Pathol 1998;29: 889-892.
9. Sakuragi N, Nishiyama M, Ikeda K, et al. Decreased E-Cadherin Expression in Endometrial Carcinoma is Associated with Tumor Dedifferentiation and Deep Myometrial Invasion. Gynecol Oncol 1994;53:183-189.
10. Lauwers GY, Scott GV, Korpeh MS. Immunohistochemical Evaluation of bcl-2 Protein Expression in Gastric Adenocarcinomas. Cancer 1995;75:2209-2213.
11. Bosari S, Moncghini L, Graziani D, Lee AKC, Murray JJ, Coggi G et al. bcl-2 Oncoprotein in Colorectal Hyperplastic Polyps, Adenomas and Adenocarcinomas. Hum Pathol 1995;26:534-540.
12. Colombel M, Symmans F, Gil S, et al. Detection of the Apoptosis-Suppressing Oncoprotein bcl-2 in Hormone-Refractory Human Prostate Cancers. Am J Pathol 1993;143:390-400.
13. Baba H, Urano T, Okada K, et al. Two Isoforms of Murine nm 23/ Nucleoside Diphosphate Kinase, nm 23-M1 and nm 23-M2 Are Involved in Metastatic Suppression of a Murine Melanoma Line. Cancer Res 1995;55:1977-1981.
14. Fisman JR, Gumerlock PH, Meyers HJ, White RWD. Quantitation of NM 23 Expression in Human Prostate Tissues. J Urol 1994;152:202-207.
15. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, et al. Altered Expression of nm 23-H1 and c-erbB-2 Proteins Have Prognostic Significance in Adenocarcinoma but Not in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. Cancer 1995;75:2523-2529.
16. Shiina H, Igawa M, Urakami S, Shirakawa H, Ishibe T. Immunohistochemical Analysis of nm 23 Protein in Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. Br J Urol 1995;76:708-713.
17. Inoue M, Ogawa H, Miyata M, Shozaki H, Tanigawa O. Expression of E-Cadherin in Normal, Benign and Malignant Tissues of Female Genital Organs. Am J Clin Pathol 1992;98:76-80.
18. Igawa M, Rukstalis DB, Tanabe T, Chodok GW. High Levels of nm 23 Expression Are Related to Cell Proliferation in Human Prostate Cancer. Cancer Res

- 1994;54:1313-1318.
19. Bronner MP, Culin C, Reed JC, Furth EE. The bcl-2 Proto-Oncogene and the Gastrointestinal Epithelial Tumor Progression Model. *Am J Pathol* 1995;146:20-26.
 20. Nakamura T, Nomura S, Sakai T, Nariya S. Expression of bcl-2 Oncoprotein in Gastrointestinal and Uterine Carcinomas and Their Premalignant Lesions. *Hum Pathol* 1997;28:309-315.
 21. Chan WK, Mole MM, Levison DA, et al. Nuclear and Cytoplasmic bcl-2 Expression in Endometrial Hyperplasia and Adenocarcinoma. *J Pathol* 1995;177:241-246.
 22. Watanabe J, Sato Y, Kuramoto H, Kameya T. Expression of nm 23-H1 and nm 23-H2 Protein in Endometrial Carcinoma. *Br J Cancer* 1995;72:1469-1473.
 23. Marone M, Scambia G, Ferrandina G, et al. nm 23 Expression in Endometrial and Cervical Cancer: Inverse Correlation with Lymph Node Involvement and Myometrial Invasion. *Br J Cancer* 1996; 74:1063-1068.
 24. Srivatsa PJ, Cliby WA, Keeney GL, et al. Expression of nm 23/Nucleoside Diphosphate Kinase-A Protein in Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;66:238-245.