

Primer Meme Tümörlerinin Histolojik Grade'leri ile AgNOR Ortalamaları Arasındaki İlişki

THE RELATION OF HISTOLOGICAL GRADES AND AgNOR MEANS IN PRIMARY BREAST TUMORS

Salim GÜNGÖR*, Lema TAVLI*, Ethem ÖMEROĞLU*, Şakir TAVLI**, Özden VURAL***, Ali İhsan GÜLEÇ*

* Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

** Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KONYA

*** Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, ISPARTA

Özet

Bu çalışmada; infiltratif duktal karsinom tanısı almış metastatik lenf nodülü bulunan 26 adet vakada ve metastatik lenf nodülü bulunmayan 4 adet olmak üzere toplam 30 adet mastektomi vakasında histolojik grade (derecelendirme) leme yapıldı ve AgNOR yöntemi uygulandı.

Primer tümörlerinin histolojik grade'lerine göre saptanan AgNOR ortalaması açısından her üç grade arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P < 0.05$, $\chi^2 = 7.006$).

Bu bulgular ışığında AgNOR yönteminin, primer meme kanserlerinde klinikopatolojik önemi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Histolojik grade, AgNOR, Primer meme tümörleri

T Klin Tıp Bilimleri 1998, 18:101-104

Summary

In this study; histological grading was made in total 30 mastectomy cases, diagnosed as infiltrative ductal carcinoma, which consisted of 26 cases with metastatic lymph nodes and 4 cases with no metastatic lymph nodes. And, the AgNOR technique were applied in this cases.

Assesing aspect of the AgNOR mean, which was fixed according to the histological grades of primary tumors, significant statistically difference was found in between each three grades ($P < 0.05$, $\chi^2 = 7.006$).

In conclusion; using this data, the AgNOR technique was important in the clinicopathology of primary breast cancers.

Key Words: Histological grade, AgNOR, Primary breast tumors

T Klin J Med Sci 1998, 18:101-104

Kadınlarda en çok görülen ve kanser ölümleri arasında da birinci sırada olan meme kanserlerinin sıklığında artış görülmektedir. Özellikle erken evre meme kanserlerinde tedavi yaklaşımlarına etki eden prognostik faktörlerin genel olarak gözden geçirilmesine gerek duyulmuştur (1).

Prognostik faktörler arasında patolojik özellikler oldukça önemli bir yer tutar (2). Patolojik özellikler arasında ise; yaşam süresi üzerine olan etkisi en iyi araştırılmış olan parametre tümörün histolojik derecesidir (3).

Geliş Tarihi: 29.07.1997

Yazışma Adresi: Dr. Salim GÜNGÖR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD, KONYA

T Klin J Med Sci 1998, 18

Kolay bir yöntemle uygulanabilen AgNOR kanserin proliferasyon derecesini yansıtabilmektedir. Biz, bu çalışmayla tümörün histolojik grade'i ile prognostik bir faktör olan AgNOR arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalıştık.

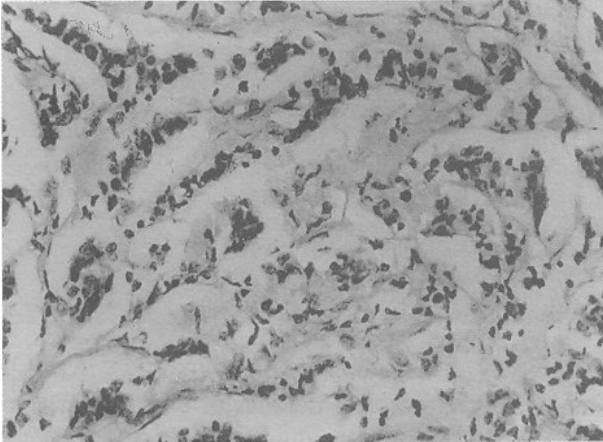
Materyel ve Metod

Materyel olarak, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1992-1996 yılları arasında infiltratif duktal karsinom tanısı almış metastatik lenf nodülü bulunan 26 adet ve metastatik lenf nodülü bulunmayan 4 adet olmak üzere toplam 30 adet modifiye radikal mastektomi piyesi incelenmiştir. Her tümörden seçilmiş bir bloktan Hematoksilen Eozin (HE) ile boyalı 5 Mm (micron) kalınlığında kesitler hazırlandı. Bu kesitlerde Bloom-Richardson'ın modifiye şekli olan

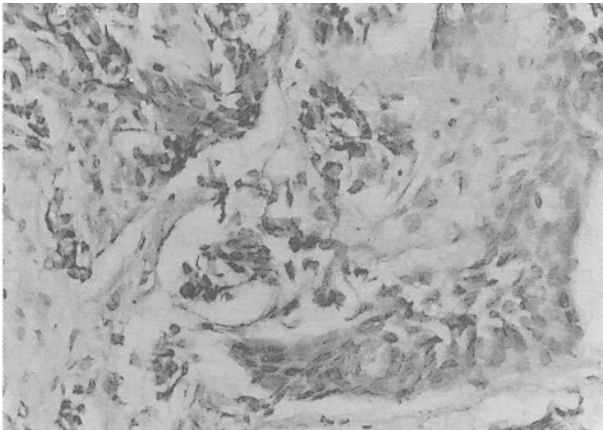
Elston ve Ellis yöntemi kullanılarak histolojik gradeleme yapıldı.

Aynı olguların HE için seçilmiş bloklardan 4'er mikron kalınlığında kesitler alındı ve AgNOR yöntemi ile boyandı. Çalışma Solusyonu Crocker ve arkadaşlarının önerdiği şekilde %50'lik gümüş nitrat solüsyonundan 2 ölçü, %1'lik formik asitte %2 oranında çözülmüş jelatinle hazırlanan solüsyondan 1 ölçü karıştırılarak elde edildi. Kesitler oda ısısında ve karanlık ortamda 30-40 dakikada boyandı. Distile su ile yıkanarak rutin işlemlerden geçirilip kapatıldı (4).

Bir gözlemci tarafından her olguda, tümör preparatlarından rastgele seçilen 100 hücre nükleusunda immersiyon objektifi altında NOR benekleri sayıldı. Hücre başına düşen ortalama AgNOR değerleri saptandı. Sayım sırasında, Crocker ve arkadaşlarının önerilerini uygun olarak nükleus içerisinde yer alan nükleolar ve ektronükleolar bütün AgNOR benekleri sayıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı.



Şekil 1. İnfiltratif duktal karsinom (Grade I) (H.E.X40)



Şekil 3. İnfiltratif duktal karsinom (Grade III) (H.E.X40)

Sonuçlar

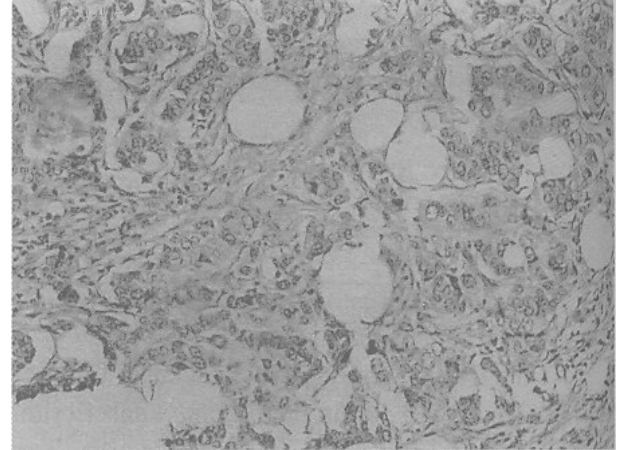
30 adet mastektomi materyalinin hepsi tekrar incelenerek infiltratif duktal karsinom tanısı teyit edilmiştir.

Hastaların en genci 26, en yaşlısı 72 yaşında olup ortalama yaşları 47.71'dir. Hastaların %46'sı, <40 yaş ve %54'ü >40 yaşındaydı.

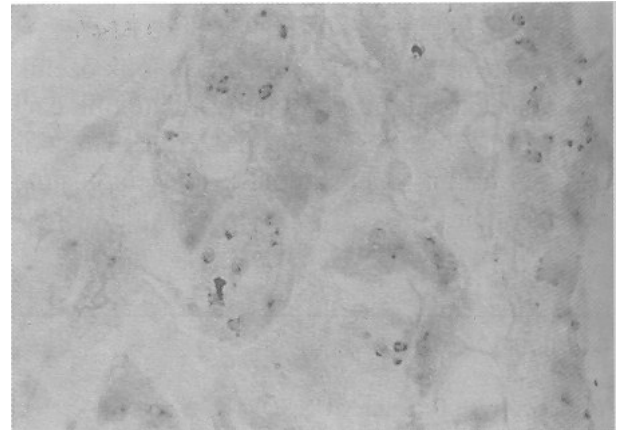
Bloom-Richardson yönteminin modifikasyonu olan Elston-Ellis'in grade'leme Yöntemine göre; primer tümörlerin 9'u (%30) grade I, (Şekil 1) 20'si (%66.6) grade II (Şekil 2) ve 1'i (%3.4) grade (Şekil 3) olarak gruplandırıldı.

Primer tümörlerden elde edilen ortalama AgNOR değerlerinin tümü toplanıp 30'a bölüldüğünde, 4.70 ortalaması elde edildi. Ortalama AgNOR değerleri <4.70 olanlar Grup A, >4.70 olanlar ise Grup B olarak kabul edildi.

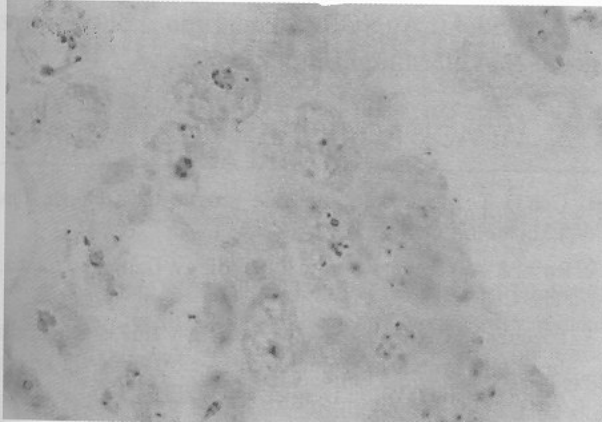
Her üç grade arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$, $\chi^2=7.006$) (Tablo 1).



Şekil 2. İnfiltratif duktal karsinom (Grade II) (H.E.X40)



Şekil 4. İnfiltratif duktal karsinom (Grup A) (AgNORx100)



Şekil 5. İnfiltratif duktal karsinom (Grup B) (AgNOR x100)

Tablo 1. Primer Tümör histolojik Grade-AgNOR Ortalaması

Histolojik Grade	Agnor Ortalaması		Toplam
	A	B	
I	8 (% 89)	1(%11)	9(%100)
II	8 (%40)	12(%60)	20(%100)
III	-	1(%100)	1 (%100)
TOPLAM	16 (%54)	14 (%46)	30 (%100)

($P < 0.05$, $\chi^2 = 7.006$)

Meme kanserlerinde grade'leme için birçok sistem ortaya konmuştur. Buna karşılık en sık kullanılan Bloom-Richordsan ve Fisher'in ortaya atıldığı sistem olmuştur. Bunlar histolojik görünümle birlikte nükleer görünümü de göz önüne alındığından değerlidir. Bloom-Richerdson-Fisher yönteminin birçok modifikasyonu olduğu bilinmektedir. Bu modifikasyonlardan Elston ve Ellis'in ortaya koyduğu yöntem aşağıdaki gibidir (5,6):

TUBULER YAPI OLUŞUMU

%75'den fazla ise : 1 Puan

%10-%75 arası ise : 2 Puan

%10'dan az ise : 3 Puan

NÜKLEER PLEOMORFİZM

Küçük, düzenli ve uniform ise : 1 Puan

Şekil ve büyüklük bakımından orta derecede pleomorfizm gösteriyorsa : 2 Puan

Şekil ve büyüklük bakımından belirgin bir şekilde pleomorfizm gösteriyorsa : 3 Puan

MİTOZ SAYISI (Her 40 büyültmeli alanda)

0-5 adet mitoz : 1 Puan

6-10 adet mitoz : 2 Puan

11 adet mitoz : 3 Puan

SONUÇ OLARAK

Toplam Skor Grade

3-5 I

6-7 II

8-9 III

AgNOR (Argyrophil Nucleolar Organizer Region) yöntemi r-RNA sentezine kaynaklık eden aktif r-DNA segmentlerinde bulunan non-histon yapısındaki nükleolar asidik fosfoproteinlerin gümüş ile boyanarak ışık ve elektron mikroskopunda incelenmesini sağlayan basit bir koloidal gümüş boyama tekniğidir (7,8).

AgNOR yöntemi, AgNOR proteinlerinin siyah tanecikler halinde boyanarak incelenmesini sağlamaktadır. AgNOR tanecikleri ya da kısaca Ag-NOR olarak bu yapıların sayı ve dağılımı r-DNA segmentlerinin aktivite özelliklerini yansıtmaktadır (9).

Ag-NOR, hücrel aktiviteyi yansıtır. Malign hücreler benign hücrelerden önemli ölçüde fazla AgNOR taneciği içerirler. Bunun gibi yüksek dereceli tümörler, düşük dereceli tümörlerden belirgin ölçüde fazla AgNOR taneciğine sahiptirler (10).

Tartışma

Her onbir kadından birini etkileyecek ölçüde yaygınlık kazanmış olan meme kanseri, aynı zamanda kadınlardaki en önemli ölüm nedenlerindedir. Bu hastalığın tanısını koymakla kalmayan patoloğ, hastalığın yayılma durumu, tedavisinin düzenlenmesi ve prognostik değerlendirmeler için klinisyenin en yakın danışmanıdır.

Meme kanseri tanısı almış olguların patoloji raporlarında en önemli ve yaşamsal prognostik faktörler olan, histopatolojik tür ve grade öncelikle belirtilmelidir.

Meme kanserinde AgNOR yönteminin klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi araştırılmış ve çeşitli araştırmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir.

Gerek sitolojik ve gerekse parafin bloklara uygulanabilen AgNOR yöntemi retrospektif çalış-

maya uygun oluşu açısından da avantajlı bir yöntemdir. Meehan ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada; 62 benign ve 36 malign meme lezyonlu hastaların sitolojik preparatlarını AgNOR yöntemi ile hazırladılar. Benign lezyonlarda çekirdek başına ortalama 4.44 malign lezyonlarda ise ortalama 9.52 adet AgNOR taneciği saydılar ($P<0.0001$).

AgNOR taneciklerinin sayısı kadar büyüklük ve şekilleri de lezyonların malign veya benign ayırımında bize ipuçları verebilir. Kolor ve ark. (12) 109 meme kanserli hastada AgNOR taneciklerinin sayı ve büyüklüğü ile hastalığın prognozu arasında iyi bir korelasyon tespit ettiler. Bu çalışmada tümörlerin grade'i arttıkça AgNOR tanecik sayısının artmasıyla birlikte şekillerinin de büyüdüğü ve farklılaştığı dikkati çeker.

Çoğu çalışmada meme kanserlerinde histolojik grade arttıkça AgNOR tanecik sayısının da arttığı ortaya konmuştur. Aubele ve Ark. (10) yaptıkları bir çalışmada 137 meme kanserli hastada tümörün histolojik grade'i ile AgNOR taneciklerinin sayısı arasında çizgisel artış şeklinde korelasyon gösterilmiştir. Hehir ve ark. (13) 48 meme kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada AgNOR sayısı ile tümör çapı, lenf nodu durumu, menapozal durum ve östrojen reseptörleri arasında belirgin bir korelasyon görülmezken tümörün histolojik derecesi ile (özellikle grade II ve III) belirgin korelasyon ortaya konmuştur.

Bu çalışmada da yukarıda verilen iki çalışmadaki gibi tümörün derecesi ile AgNOR tanecik sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($P<0.005$, $\chi^2=7.006$). Bu nedenle özellikle grade II ve grade III olan tümörlerde, yük-

sek sayıdaki AgNOR taneciğinin kötü prognoz göstergesi olacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Canda T. Meme kanserlerinde prognostik faktörler. Türk Ekopatoloji Dergisi 1995; 1 (1-2) 13-23.
2. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Baltimore, Boston: The CU Co 1996.
3. Tüzüner N, Çetin S., Maya M. ve ark. Meme karsinomunda histolojik prognostik parametreler ve bunların sağ kalımla olan ilişkisi. Onkoloji Dergisi 1987; 2(3): 421-6.
4. Crocker J, Boldy D, Egon MJ. How Should We count AgNOR? Proposal for standardized approach. J Pathol 1989; 158, 185-8.
5. Milli, Rosemary R et al. The Breast. In: Sternberg Stephens ed. Diagnostic Surgical Pathology. New York Raven Press 2nd ed. 1994.
6. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Norwalks Connecticut. Appl and Leng 1992.
7. Derenzini M, Betts C, Eusebi V: Distribution of inter phase nucleolar organizer regions and diagnosis of malignancy. Lancet 1987; 268.
8. Underwood J, Gird D. Nucleolar organizer regions as diagnostic discriminant for malignancy. J Pathol 1988; 155:95.
9. Hubbel H. Silver Staining as indicator of active ribosomal genes. Stain Technol 1995; 60:285.
10. Aubele M., Auer G., Gais P. Nucleolar Organizer Regions (AgNORs) in ductal mammary Carcinoma. Path. Res Pract 1994; 190; 129-37.
11. Meehan SM, Magee H., Corney DN. The diagnostic value of silver nucleolar organizer region assessment in breast cytology AJCP 1994; 101 (6): 689-93.
12. Kolor Z, Zabransky T, Matter K and et al. Argyrophilic nucleolar organizer regions in breast carcinoma: Prognostic Significance. Cast Path. 1992; 28(4): 193-200.
13. Hehir Dj, Cronin Kj, Derven PA, and et al. Argyrophilic nucleolar organizer regions as a prognostic indicator in breast carcinoma. IJMS April 1992, 161 (4); 112-5.