

# Endometriumun preneoplastik ve neoplastik lezyonlarının ayırıcı tanısında AgNOR'un önemi

Ibrahim H. ÖZERCAN, Bengü ÇOBANOĞLU

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

## ÖZET

Endometriumun preneoplastik ve neoplastik lezyonlarının ayırıcı tanısında AgNOR sayılarının önemini araştırmak amacıyla, basit endometrial hiperplazi (n=10), atipili basit endometrial hiperplazi (n=10), atipisiz kompleks hiperplazi (n=10), atipili kompleks hiperplazi (n=10) ve iyi diferansiye endometrial adenokarsinom tanısı almış toplam 50 olgu AgNOR yöntemiyle boyandı. İyi diferansiye endometrial adenokarsinom ile karşılaştırıldığında atipili ve atipisiz basit hiperplazi ve kompleks hiperplazide görülen ortalama AgNOR sayıları arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ).

**Anahtar Kelimeler :** Endometrial hiperplazi, endometrial adenokarsinom, AgNOR

## SUMMARY

### **The value of AgNORs in differentiated preneoplastic and neoplastic endometrial lesions**

The aim of the study was carried out to investigate the diagnostic value of the AgNOR to distinguishing between preneoplastic and neoplastic lesions of the endometrium. Retrospective analysis included tissue material obtained from 50 patients with simple and complex hyperplasia with and without atypia and well differentiated endometrial adenocarcinoma. Sections were stained with AgNOR technique. The results obtained indicate that AgNOR counts have statistical significant in differentiating between well differentiated endometrial adenocarcinoma and, simple hyperplasia and complex hyperplasia with and without atypia.

**Key Words:** Endometrial hyperplasia, endometrial adenocarcinoma, AgNORs

AgNOR yöntemi; ribozomal RNA (rRNA) sentezine kaynaklık eden, ribozomal DNA (rDNA) segmentlerinde yer alan non-histon yapısındaki bazı proteinlerin (AgNOR proteinleri) gümüşle siyah tanecikler halinde boyanarak incelenmesi yöntemidir (1-7). AgNOR sayıları hücre sikluslarında değişiklik gösterir ve transkripsiyonel aktivitenin pik yaptığı G1 ve G2 fazlarında en yüksektir. Böylece hücrelerin proliferatif aktiviteleriyle ilişkilidir (8). Her bir nükleustaki ortalama AgNOR sayıları malign dokularda benign olanlardan (9,10) ve yüksek dereceli malignitelerde düşük dereceli malignitelerden (11,12) ayrıca kötü prognozlu tümörlerde iyi prognozlu tümörlerden daha yüksektir (13,14).

İnsan endometriyumunda hiperplazi ve iyi diferansiye endometrioid karsinom arasında kesin bir ayırım yapmak bazen güç olmaktadır (15). Ancak jinekolojik

literatürlerde AgNOR sayılarının endometriyal hiperplaziyi endometriyal adenokarsinomdan ayırmak için yararlı olduğu gösterilmiştir (16, 17).

Bu çalışmada endometriumun hiperplastik ve neoplastik lezyonlarının tanı ve ayırıcı tanılarında AgNOR yönteminin değerini araştırmak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gerekli materyal 1992 ve 2000 yılları arasında F.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden sağlandı Uluslararası Jinekopatologlar topluluğu (IGC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO tarafından önerilen sınıflamaya göre, basit hiperplazi (n=10), Atipili basit hiperplazi (n=10), kompleks hiperplazi (n=10), atipili kompleks hiperplazi (n=10) ve iyi diferansiye evre I endometriyal adenokarsinom (n= 10) tanısı almış toplam 50 olgu çalışmaya alındı.

Haberleşme Adresi: Dr. İbrahim H. ÖZERCAN, F.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Geliş Tarihi : 02.10.2001

Yayına Kabul Tarihi : 06.02.2002



Tablo 1. Olgulara ait ortalama AgNOR sayıları

| GRUP                          | OLGU SAYISI | AgNOR SAYISI |
|-------------------------------|-------------|--------------|
| BASİT HİPERPLAZİ              | 10          | 5.25 ± 0.78  |
| ATİPİLİ BASİT HİPERPLAZİ      | 10          | 6.13 ± 0.63  |
| KOMPLEKS HİPERPLAZİ           | 10          | 6.48 ± 0.61  |
| ATİPİLİ KOMPLEKS HİPERPLAZİ   | 10          | 6.80 ± 1.45  |
| İYİ DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM | 10          | 9.84 ± 0.82  |

Olgulara ait bloklardan 3µm kalınlıkta elde edilen kesitler, hematoxilen ve eosin ( H-E ) ile boyandı ve iki patolog tarafından değerlendirildi. Önceki tanıları doğrulandı ve bu bloklardan alınan kesitlere Crocker ve arkadaşlarının (18,19) tanımladığı yöntemle göre AgNOR uygulandı.

Her olguda 100 adet hücre nükleusunda, nükleolus içinde ve dışında seçilebilen AgNOR benekcikleri sayıldı. Nükleus başına düşen AgNOR sayısı toplam sayının 100'e bölünmesiyle bulundu.

AgNOR sonuçları = ortalama ± Standart Sapma (SD) olarak verildi. İstatistiksel değerler tek yönlü varyans analiz testi kullanılarak elde edildi (ANOVA). Anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

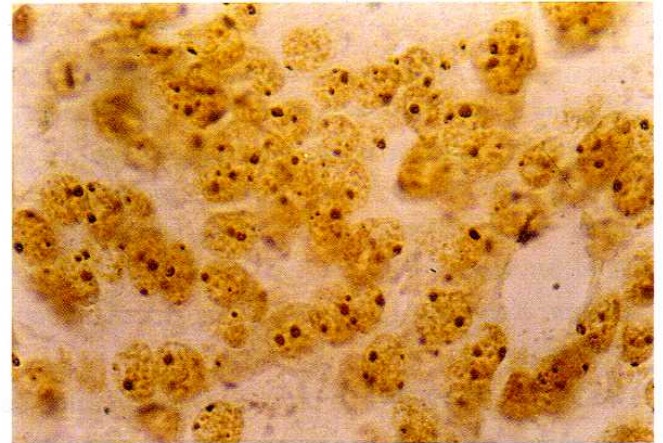
#### BULGULAR

Tablo 1'de görüldüğü gibi AgNOR sayıları basit hiperplazide en düşük (Şekil 1), iyi diferansiyel adenokarsinomda ise en yüksek olarak bulundu (Şekil 2).



Şekil 1. Basit endometrial hiperplazide AgNOR benekciklerinin görünümü. AgNOR X 1000.

İyi diferansiyel adenokarsinomlarla karşılaştırıldığında, atipili ve atipisiz basit hiperplaziler arasında AgNOR değerlerinde anlamlı farklılık bulundu (p<0.01). Yine iyi diferansiyel adenokarsinom ile atipili kompleks hiperplazi arasındaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlılık göstermekteydi (p<0.05).



Şekil 2. Endometriumun iyi diferansiyel adenokarsinomunda AgNOR benekcikleri. AgNOR X 1000.

Atipili kompleks hiperplazi ile iyi diferansiyel adenokarsinom arasında AgNOR sayıları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi (p<0.05). Yine adenokarsinomla endometriumun diğer hiperplazileri arasında da AgNOR sayıları arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu (p<0.001).

#### TARTIŞMA

AgNOR sayılarının malignitelere tanı için değerli olduğu daha önceden bildirilmiştir (20). AgNOR yöntemi ile deri, meme, mezotelyum, mide, over ve prostatın malign lezyonlarını benign lezyonlarından ayırdedildiği gösterilmiştir (1, 4, 18, 21, 22, 24, 25).

Wilkinson ve arkadaşları (23) tarafından yapılan bir çalışmada, endometriumun preneoplastik ve neoplastik lezyonları arasında AgNOR sayılarının anlamlı olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır. Yine Terlikowski ve arkadaşları (17) basit ve kompleks atipili hiperplaziler arasında (p<0.05) AgNOR sayıları açısından anlamlı farklılıklar bulmuşlardır.

Çalışmamızdaki AgNOR değerleri de bu çalışmalarla benzerlik göstermekte olup, basit endometrial hiperplaziden adenokarsinoma doğru gidildikçe AgNOR sayıları yükselmektedir. Bazen tanıda güçlük oluşturan atipili kompleks hiperplazi ile atipili ve atipisiz basit hiperplaziler arasında da



AgNOR değerleri yine anlamlı farklılıklar göstermektedir ( $p<0.01$ ). Ayrıca iyi diferansiye adenokarsinom ile atipili kompleks hiperplazi arasındaki farklılık da anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak, AgNOR sayılarının endometrial proliferasyonun güvenilir bir bulgusu olduğu, pre-malign ve malign endometrial değişiklikler arasında bir ayırım yapılmasında yarar sağlayabileceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Alan Rand Schened, MD. Nucleolar Organizer Regions as Discriminations for the Diagnosis of Well 1-Differentiated Adenocarcinoma of the Prostate. Arch Pathol Lab Med 1993; 117:1000-4.
- 2- Crocker J, Ayresd Mc Goven J. Nucleolar Organizer Regions in Small Cell Carcinoma of the Bronchus. Thorax 1987; 42:972-5.
- 3- Crocker J, Boldly DAR, Ergan MJ. How Should We Count AgNORs Proposals for A Standartized Approach. J Pathol 1988; 158: 185-8.
- 4- Crocker J, Skillbeck N. Nucleolar Organizer Region Associated Proteins in Cutaneous Lesions. A Quantitative Study. J Clin Pathol 1987; 40: 885-9.
- 5- Derenzini M, Persion A, Farabegol F. Relationship Between Interphasic Nucleolar Organizer Regions and Growth Rate in Two Neuroblastoma Cell Lines. Am J Pathol 1989; 134: 4 : 925 32.
- 6- Deschenes J, Weidner N. Nucleolar Organizer Regions (NOR) in Hyperplastic and Neoplastic Prostate Disease. Am J Surg Pathol 1990; 14: 1148-55.
- 7- Egan MT, Raafat F, Crocker J. Nucleolar Organizer Regions in Fibrous Proliferations of Childhood and Infantile Fibrosarcoma. J Clin Pathol 1988; 41: 31-3.
- 8- Derenzini M, Ploton D. Interphase Nucleolar Organizer Regions in Cancer Cells. Int Rev Exp Pathol 1991; 32 : 150-92.
- 9- Terlikowski S, Sulkowski S, Sulkowska M, Lenczewski A, Lotocki W. Differential Expression of AgNORs in Selected States of Endometrial Proliferation. Gin Pol 1996; 67: 141-5.
- 10- Trabucco S, Varcaccio-Garofalo G, Botticella MA, De-Stefano R, Capursi T, Resta L. Expression of AgNORs in Serous Ovarian Tumors. Eur J Gynaecol Oncol 1994; 3: 222-9.
- 11- Aaltoma S, Lipponen P, Syrjanen K. Nucleolar Organizer Regions Related to Morphometry, Flow Cytometry, Sex Steroid Receptor Content, Tumour Histology and Prognosis in Female Breast Cancer. Pathol Res Pract 1993; 4: 416-21.
- 12- Ohri AK, Ohri SK, Herbert A, Royle G, Taylor I. The Relationship Between Clinical Staging, Oestrogen Receptor Status and Silver Binding Nucleolar Organizer Regions (AgNOR) in Breast Carcinoma. Eur J Surg Oncol 1992; 2 : 103-7.
- 13- Aubelc M, Auer G, Jutting U, Falkmar U, Gais P. Prognostic Value of Quantatively Measured AgNORs in Ductal Mammary Carcinoma. Anal Quant Cytol Histol 1994; 3: 211-8.
- 14- Criscuolo M, Martinelli AM, Migaldi M, Zunarelli E, Bergamaschi M, Falchi AM, et al. Prognostic Significance of Nucleolar Organizer Region in Ovarian Epithelial Tumors. Int J Gynecol Pathol 1993; 3: 259-63.
- 15- Kenji Niwa, Yasuhiro Yokoyoma, Takuji Tanaka, Hidehiro Mori, Hideki Mori Teruhiko Tamaya. Silver Stained Nucleolar Organiser Regions in the Normal, Hyperplastic and Neoplastic Endometrium. Virchows Archiv A Pathol Anat. 1991 ; 449: 493-7.
- 16- Egan M., Frecth M, and Crocker J. Relationship Between Intraepithelial Neoplasia of the Cervix and the Size and Number of Nucleolar Organizer Regions. Gynecol Oncol 1990 36; 30-3.
- 17- Stanwomir Terlikowski, Andrzej Lenczewski, Stanistaw Sulkowski, Marek Kulikowski. Nucleolar Organizer Regions in Differentiated Preneoplastic and Neoplastic Endometrial Lesions. Gynecol Oncol 1999; 47: 205-9.
- 18- Smith R, Crocker J. Evoluation The Nucleolar Organizer Region Associated Protein in Breast Malignancy. Histopathology 1988; 12: 113-25.
- 19- Soomro IN, Whimster WF. Growth Fraction in Lung Tumours Determined by Ki67 Immunostaining and Comparison With AgNOR Scores. J Pathol 1990; 162 : 217-22.
- 20- Crocker J, Paramjit N. Nucleolar Organizer Regions in Lymphomas. J Pathol 1987 ; 151 : 111-8.
- 21- Ayres JG, Crocker JG, Skillbeck NQ. Differentiation of Malignant from Normal and Reactive Mesothelial Cells by Argyrophil Technique for Nucleolar Organizer Region Associated Proteins . Thorax 1988; 43: 366-70.
- 22- Suarez V, Newman J, Hiley C, Crocker J, Collins M. The Value of NOR Numbers in Neoplastic and Nonneoplastic Epithelium of the Stomach. Histopathology 1989; 14 : 61-6.
- 23- Wilkinson N, Buckley HC, Chawner L, Fox H. Nucleolar Organiser Regions in Normal, Hyperplastic and Neoplastic Endometrium. Int Journal of Gynecological Pathology 1990 ; 9 : 55-9.
- 24- Terlikowski S, Lenczewski A, Famulski W, Sulkowski S, Kulikowski M. Expression of Nucleolar Organizer Regions (NORs) in Ovarian Epithelial Tumors. Folia Histochem Cytobiol. 2001 ; 39 (2) : 161-2.
- 25- Paul PC, Chattopadhyay A, Dutta SK, Mazumder DN, Santra A. Histopathology of Skin Lesions in Chronic Arsenic Toxicity-Grading of Changes and Study of Proliferative Markers. Indian J Pathol Microbiol. 2000 Jul ; 43 (3) : 257-64.