

PHYLLODES TÜMÖRLERDE BENİGN-MALİGN AYRIMINDA AgNOR İLE BELİRLENEN PROLİFERATİF AKTİVİTENİN ÖNEMİ

The importance of the proliferating activity determined by AgNOR to differentiate benign and malignant phyllodes tumor

Özlem CANÖZ¹, Işın SOYUER², Figen ÖZTÜRK³

Özet: Beş benign phyllodes tümör (PT), dört malign PT, beş sellüler fibroadenom (FA) ve 10 (FA) vakasında gümüş boyama tekniği kullanılarak nükleolar düzenleyici bölgelerle ilişkili proteinler (AgNOR) çalışıldı. Malign PT lerde nükleuslardaki küçük siyah noktacıklar olarak görülen AgNOR sayılarında benign PT, sellüler FA ve FA lara göre farklılıklar izlendi. Benign lezyonlar arasında istatistiksel olarak AgNOR sayılarında farklılık görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Fibroadenom, Nükleolar düzenleyici bölgeler, Phyllodes tümör

Abstract: Using a silver staining technique, nucleolar organizer region-associated proteins (AgNORs) studied in five benign PT, four malignant PT, five cellular FA and 10 FA cases. A significant difference was found between the numbers of AgNORs in the nuclei of malignant PT and benign lesions, but there was no statistically significant difference between the numbers of AgNORs in benign lesions.

Key Words: Fibroadenoma, Neoplasm, Organizer regions, Nucleolus; Phyllodes tumor

PT lerin klinik davranışlarını belirlemek çoğu zaman güçlük yaratmaktadır (1, 2). Benign PT olarak tanı almış vakalardan bir kısmının nüks göstermesi bu konuyla ilgili büyüklük, tümör sınırı, mitoz ve pleomorfizm gibi histolojik kriterlerin yeniden gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır (1).

Nükleolar düzenleyici bölgeler (nucleolar organizer regions - NOR) ribozomal RNA genleri ihtiva eden hücrelerin nükleoluslarında bulunan DNA halkalarıdır. Ribozomal RNA genleri protein sentezinde önemli rol oynarlar. Bundan dolayı NOR ların sayıları ve görünüşleri hücrelerin nükleer ve hücresel aktivitesini yansıtır (3, 4, 5). İn vitro yapılan çalışmalarda NOR ilişkili proteinler (AgNOR) sayı ve büyüklüklerinin rRNA aktivitesini yansıttıkları belirlenmiştir. Buna göre malign olaylarda hücrenin aktivitesini yansıtan NOR sayılarının arttığı tespit edilmiştir (4, 6).

Biz çalışmamızda, retrospektif olarak, PT lerde

benign-malign ayrımında kullanılan büyüklük, sınır, stromal atipi ve mitotik aktivite kriterlerine göre yaptığımız sınıflamanın güvenilirliğini AgNOR yöntemi ile sorgulamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde 1981-1999 yılları arasında tanı almış dört malign ve beş benign PT ile kontrol grubu olarak 10 FA vakasına ait parafin bloklar kullanıldı. Ayrıca benign PT lerle ayırıcı tanıda güçlük yaratacağı bilinen beş sellüler FA vakasını da çalışmamıza dahil ettik. Parafin bloklarından hazırlanan kesitleri Smith ve arkadaşlarının kullandığı AgNOR yöntemi ile boyadık. Her vakada en sellüler olan sahalarda 100 stromal hücre sayıldı ve hücre başına ortalama AgNOR sayıları hesaplandı. Sonuçlar Kruskal Wallis Varyans analizi ile değerlendirildi.

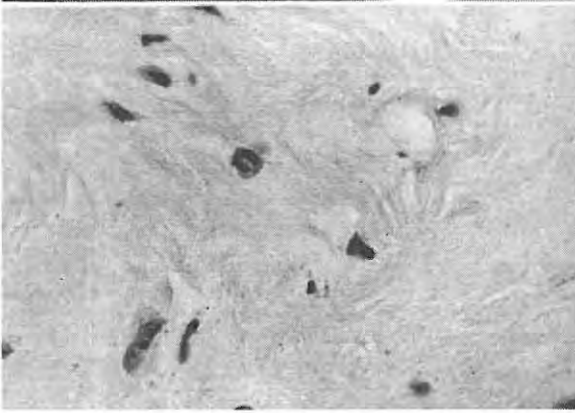
BULGULAR

AgNOR sayılarının ortanca değerleri FA larda 0.825, sellüler FA larda 1.2, benign PT lerde 1.84, malign PT lerde 3.28 olarak bulunmuştur. Grupların

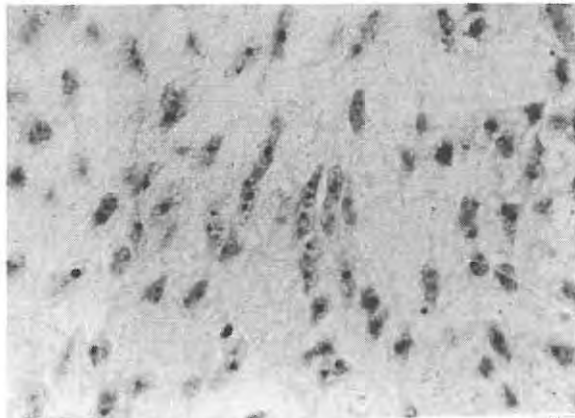
Phyllodes tümörlerde benign-malign ayrımında AgNOR ile belirlenen proliferatif aktivitenin önemi

ortanca ve min-max değerleri ile birbiriyle olan istatistiksel karşılaştırılması Tablo I'de gösterildi.

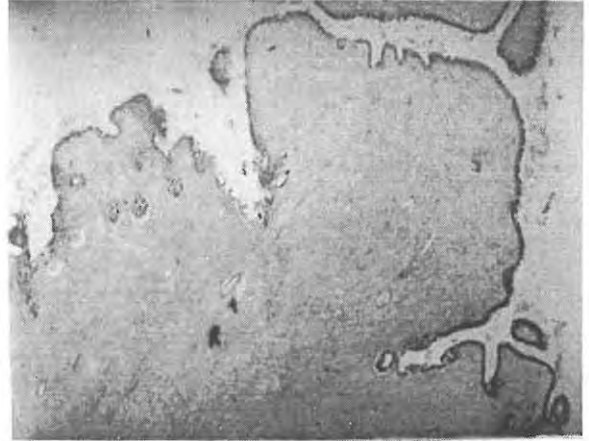
Toplam AgNOR sayıları değerlendirildiğinde malign PT ile benign PT ve FA lar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık dikkati çekti (Resim 1,2).



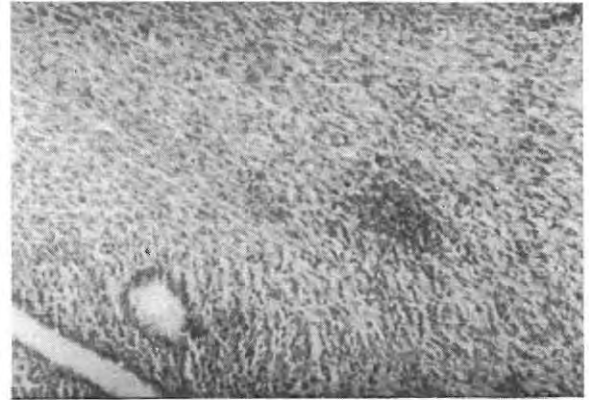
Resim 1. Fibroadenomda AgNOR boyaması (AgNOR, x1000).



Resim 2. Malign phyllodes tümörde stromal hücrelerde intranükleer yoğun AgNOR noktacıkları görülüyor (AgNOR, x1000).



Resim 3. Benign phyllodes tümörün mikroskobik görünümü (Hematoksilen-eosin, x100).



Resim 4. Malign phyllodes tümörde stromal hücrelerde atipi ve sık mitotik figür izleniyor (Hematoksilen-eosin, x200).

Tablo I. Grupların birbiriyle karşılaştırılması

	n	ortanca	min-max
Fibroadenom	10	0.825	0.74-0.9
Sellüler FA	5	1.2	1.13-1.30
Benign PT	5	1.84	1.43-1.99
Malign PT	4	3.28	3.05-3.51

TARTIŞMA

PT lerin klinik davranışı ve yaşam süresi üzerine etkili olduğu bildirilen makroskobik ve mikroskobik parametreler konusunda yazarlar arasında belirgin farklılıklar vardır (7, 8). Borderline kategoriyi dahil etmek klinik olarak prognozu tahminde ek bir fayda sağlamaktan uzaktır (1). Salvadori ve arkadaşlarının serisinde lokal nüks ve uzak metastaz yönünden borderline ve malign tümörler arasında bir fark bulunamamıştır (9). Benign kategorideki PT lerin nüks şansının olması nedeniyle benign ve malign terimleri yerine düşük dereceli ve yüksek dereceli terimlerinin kullanılabileceği yönünde görüşler vardır. Bu nedenle son zamanlardaki yaklaşım PT leri düşük ve yüksek dereceli olarak ikiye ayırmak şeklindedir. İtici sınıra sahip, hafif atipi gösteren ve 10 büyük büyütme sahasında üçten az mitoz bulunanlar düşük dereceli, infiltratif sınıra sahip, orta ya da şiddetli atipi gösteren ve 10 büyük büyütme sahasında üçten fazla mitozla sahip olanlar ise yüksek dereceli gruba dahil edilmektedir (1). Ancak biz klinik olarak takiplerine ulaşamadığımız için PT leri yine benign ve malign şeklinde sınıfladık (Resim 3, 4). Yukarıdaki kriterleri esas alarak yaptığımız sınıflamanın güvenilirliğini tümörün proliferatif aktivitesini yansıtan AgNOR yöntemi ile araştırdık.

PT lü vakalarımızın klinik olarak takiplerine ulaşamadığımızdan dolayı yüksek AgNOR sayıları ile hastalığın prognozu arasında ilişki kuramadık. Histolojik olarak malign PT lerin ancak küçük bir yüzdesi metastaz yaptığı için (1, 10) klinik takipleri çok önem taşımaktadır. Ancak klinisyenler prognozunu nasıl olacağı konusunda önceden fikir sahibi olmak isteyeceklerinden elimizdeki kriterler muhtemel metastaz riskini belirlemede değer taşımaktadır.

Toplam AgNOR sayıları değerlendirildiğinde malign PT ile benign PT ve FA lar arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunması malignite kriterlerinin birlikte kullanıldığında güvenilir bir bulgu olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca sellüler FA ların proliferatif aktiviteleri bakımından FA ile PT ler arasında yer aldığı ve bu lezyonların bir spektrum oluşturduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast* (2nd ed). AppletonLange; 1999; pp 598-611.
2. Witte F, Honig A, Mirecka J, Schauer A. *Cystosarcoma phyllodes of the breast: prognostic significance of proliferation and apoptosis associated genes. Anticancer Res* 1999; 19: 3355-3359.
3. Crocker J, Nar P. *Nucleolar organizer regions in lymphomas. Journal of Pathology* 1987; 44: 111-118.
4. Smith R, Crocker J. *Evaluation of nucleolar organizer region-associated proteins in breast malignancy. Histopathology* 1988; 12: 113-125.
5. Walker RA. *The histopathological evaluation of nucleolar organizer region proteins. Histopathol* 1988; 12: 221-223.
6. Editorial. *NORs-a new method for the pathologist. Lancet* 1987; 1: 1413-1414.
7. Moffat CJC, Pinder SE, Dixon AR et al. *Phyllodes tumors of the breast: a clinicopathological review of 32 cases. Histopathology* 1995; 27: 205-218.
8. Pietruszka M, Barnes L. *Cystosarcoma phyllodes: A clinicopathological analysis of 42 cases. Cancer* 1978; 41: 1974-1983.
9. Salvadori B, Cosumano F, Del Bo R. *Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. Cancer* 1989; 63: 2532-2536.
10. Katsolis CD, Fahandides E, Agurigakis C, Aletras HA. *Cystosarcoma phyllodes of the breast. Int Surg* 1990; 75: 162-165.