

## MEME KARSİNOMLARINDA KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE p53 VE AgNOR BOYANMA ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hayreddin YEKELER<sup>1</sup>, Cengiz DOĞAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Devlet Hastanesi Patoloji Servisi, Burdur-TÜRKİYE

### Comparison of Clinical and Histopathologic Prognostic Parameters In Breast Carcinomas With P53 And Agnor Staining Features

#### SUMMARY

In order to investigate correlations between p53 expression, AgNOR staining, and conventional clinic and histopathological parameters in breast tumors, 40 cases, of which mastectomies had been performed for breast cancer were analyzed. Sections obtained from these cases were evaluated for major histopathological parameters, and immunohistochemical staining for p53, and histochemical staining for AgNOR were done.

In these cases, %40 were positive for p53 and mean AgNOR value was  $7.76 \pm 2.85$ . While there was a significant correlation between p53 expression and mean AgNOR values ( $p < 0.05$ ), we couldn't find any significant correlation with other parameters. There was a significant correlation for mean AgNOR values between invasive ductal and lobular carcinomas ( $p < 0.01$ ); the correlations between AgNOR values, and microscopic grade (I-II= $p < 0.05$ , I-III= $p < 0.01$ , II-III= $p < 0.01$ ), elastosis ( $p < 0.05$ ), peritumoral inflammatory cell infiltration ( $p < 0.01$ ) and necrosis ( $p < 0.001$ ) were also significant.

In our study, while p53 positivity tended to be associated with worse tumor characteristics we couldn't find any statistically significant correlation. Role of AgNOR to show good and bad tumor characteristics was successful. In conclusion, we can say that p53, and AgNOR when combined with other clinical and histopathological tumor parameters, they will help determination of prognosis in patients with primary breast tumors.

**Key Words:** Breast carcinoma, prognostic parameters, p53, AgNOR.

#### ÖZET

Meme tümörlerinde p53 ekspresyonu ve AgNOR boyanması ile klasik klinik ve histopatolojik parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılmış 40 adet olgu incelemeye alındı. Bu olgulardan elde edilen kesitler temel histopatolojik parametreler açısından değerlendirildi, immünohistokimyasal olarak p53 ve histokimyasal olarak AgNOR boyamaları yapıldı.

Olgularda p53 pozitifliği %40, ortalama AgNOR değeri  $7.76 \pm 2.85$  olarak bulundu. p53 pozitifliği ile ortalama AgNOR değerleri arasındaki fark anlamlı ( $p < 0.05$ ) olup, diğer parametrelerle anlamlı ilişki bulunamadı. Ortalama AgNOR değerleri açısından invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom arasında ( $p < 0.01$ ), AgNOR değerleri ile mikroskopik derece (I-II= $p < 0.05$ , I-III= $p < 0.01$ , II-III= $p < 0.01$ ), elastozis ( $p < 0.05$ ), peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ( $p < 0.01$ ) ve nekroz ( $p < 0.001$ ) arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Çalışmamızda p53 pozitifliği genellikle daha kötü tümör özellikleriyle ilişkili olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. AgNOR'un iyi ve kötü tümör karakteristiklerini ortaya koymadaki rolü başarılıydı. Sonuç olarak p53 ve AgNOR'un diğer klinik ve histopatolojik tümör parametreleri ile birlikte kullanılmasının, primer meme tümörlü hastalarda prognozun tayinine katkı sağlayacağı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Meme karsinomu, prognostik parametreler, p53, AgNOR.

## GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup, kanser ölümlerinin başta gelen sebebidir (22). Klinik gidişi çoğu kez önceden tahmin edilemeyen bu hastalıkta kanser tümörögenezini anlamayı derinleştirmek için konvansiyonel parametreler yanısıra prognostik anlamı olan başka tümör parametrelerine de gereksinim duyulmaktadır (5,24,27).

p53 tümör süpresör genindeki mutasyonlar, insan tümörlerinde en sık tesbit edilen genetik anormalliklerdir (24,27). Bu gen tarafından kodlanan Wild (normal) tip p53 proteini ultraviyole ışınları, iyonize radyasyon, kemoterapi gibi değişik nedenlerle DNA'sı hasar gören hücrelerin proliferasyonunu engeller. Büyük oranda mutasyonlar nedeniyle olmak üzere, bu proteinin kaybı büyüme inhibisyonu önündeki engeli ortadan kaldırır ve olay tümörögenez ile sonuçlanır (11).

Sınırlamaları olmasına rağmen AgNOR tekniğinin rutin parafin kesitlerde hücrenin kinetik aktivitesinin incelenmesinde dolaylı da olsa yol gösterici olduğu bildirilmektedir. AgNOR'lar tek basamaklı gümüş boyama tekniği ile tesbit edilen siyah granüllerdir. Bu granüller tek veya birçok birleşmiş nükleolar organizatör bölgeleri (NOR) temsil ederler, NOR'lar ise ribozomal RNA'yı kodlayan DNA halkalarıdır. Artmış AgNOR sayıları neoplazilerin yüksek proliferatif aktivitesi ile ilişkilidir (6,10,16).

Bu çalışmada, meme kanserlerinde prognostik önemi olan parametrelerden bir tümör süpresör gen olan p53'ün ekspresyonunun ve proliferatif aktivitenin bir göstergesi olan AgNOR'un klasik klinik ve histopatolojik parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı.

## MATERYAL METOT

1990-1997 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelmiş olan, meme kanseri nedeniyle mastektomi yapılmış 40 adet olgunun histolojik tipleri, yaşları, tümör boyutları, mikroskopik dereceleri, periduktal

elastozis, peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu, nekroz, lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, meme başı tutulumu, intraduktal komponent ve aksiller lenf nodu tutulumuna ait bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Tüm bu parametreler, hastalara ait parafin bloklar ve kesitler arşivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi.

Tümörlerin histopatolojik sınıflamasında WHO tarafından önerilen ve 1982 yılında son şekli verilmiş olan sınıflama sistemi kullanıldı (1). Mikroskopik dereceleme, Elston (8) tarafından Bloom-Richardson sisteminin Nottingham modifikasyonu olarak adlandırılan sistem kullanılarak, invaziv duktal karsinomlar ile invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomlardan oluşan mikst tip karsinomlarda değerlendirildi. Tümör boyutu 0-1.9 cm, 2-4.9 cm, 5 cm ve üzeri olmak üzere prognoz açısından önemli 3 gruba ayrılarak incelendi. Periduktal elastozis, peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve nekroz yoğunluk derecelerine göre (-), (+), (++) olarak gruplandırıldı. Periduktal elastozis değerlendirmesi için invaziv duktal ve mikst tip karsinom olgularına ait kesitler Verhoeff Elastica von Gieson yöntemi ile boyandı (2). Peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlendirilirken atipik medüller karsinom olguları hariç tutuldu. Nekroz değerlendirilirken intraduktal komponente ait komedo nekroz dikkate alınmadı. İnfiltrasyon alanlarındaki nekroz değerlendirmeye tabi tutuldu. Olgularda lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon, meme başı tutulumu ve intraduktal komponent var veya yok olarak 2 grupta incelendi. İntraduktal komponent yalnızca invaziv duktal ve mikst tip karsinomlarda incelendi. Aksiller lenf nodu tutulumu 0 (tutulmuş yok), 1-3 lenf nodu tutulumu ve 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu olarak prognoz açısından önemli 3 gruba ayrıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için, insan p53 proteininin doğal tip ve mutant formlarına spesifik olan DO-7 klonunda, IgG2b sınıfında bir fare monoklonal antikoru (NOVO castra lab. NCL-p53-

DO7) kiti kullanılarak işaretli streptavidin biotin yöntemi ile boyama yapıldı. Konsantr antikorlar 1:40 dilüsyonda kullanıldı. Negatif kontrol olarak antikor dilüsyon solüsyonları, pozitif kontrol olarak daha önceden p53 eksprese ettikleri bilinen meme kanseri doku kesitleri kullanıldı. Boyanmanın iyileştirilmesi için yüksek ısıda antijen ortaya çıkarma tekniği uygulandı (12). Kromojen olarak AEC (3-amino-9-ethylcarbazole), zıt boya olarak Mayer hematoksileni kullanıldı. p53 için boyanma paterni nükleerdi ve tek bir hücrede bile boyanma tesbit edildiğinde olgu pozitif olarak değerlendirildi.

Tümör kesitleri standart AgNOR yöntemi olan jelatin formik asit-gümüş nitrat solüsyonu ile karanlıkta 30 dakika boyandı(4). Değerlendirme işlemi x1000 büyütme ile ışık mikroskopunda ve her olgu için 100 hücre nükleusunda Crocker'ın (4) önerdiği sisteme göre yapıldı. Nükleus başına düşen ortalama AgNOR sayısı hesaplandı.

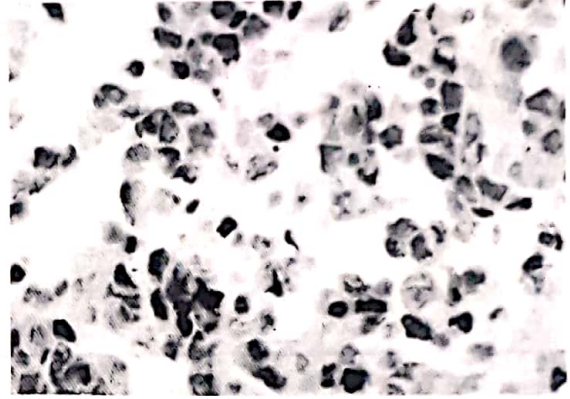
Karşılaştırılan parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadıklarını belirlemek için Student's t testi, Ki kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## BULGULAR

En genç olgu 26, en yaşlı olgu 85 yaşında olup yaş ortalaması  $54.18 \pm 13.43$  idi. Olguların 26'sı (%65) invaziv duktal karsinom, 5'i (%12.5) invaziv duktal karsinom+invaziv lobüler karsinom, 4'ü (%10) invaziv lobüler karsinom, 3'ü (%7.5) atipik medüller karsinom, 1'i (%2.5) müsinöz karsinom ve 1'i de (%2.5) apokrin karsinom histolojisine sahipti. 2 olguda tümör çapı 2 cm'nin altında, 21 olguda 2 - 4.9 cm, 17 olguda 5 cm'nin üzerindediydi.

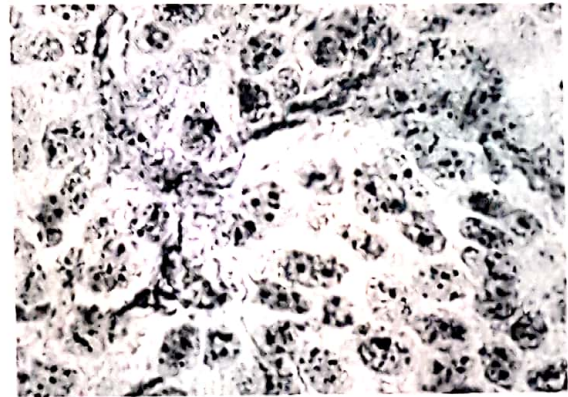
Mikroskopik derecelleme yapılan invaziv duktal ve mikst tip karsinomlardan oluşan 31 olgudan 7 olgunun mikroskopik derecesi I, 18 olgunun II, 6 olgunun ise, III olarak değerlendirildi. İnvaziv duktal ve mikst tip karsinom olgularının 20'sinde periduktal elastozis bulunmazken, 6'sında (+) ve 5'inde (++) elastozis saptandı. 4 olguda peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmezken, 18 olguda (+), 15 olguda ise (++) infiltrasyon saptandı. Olgular nekroz açısından değerlendirildiğinde 25 olguda nekroz izlenmezken, 7 olguda (+), 8 olguda ise (++) nekroz bulundu. Lenfatik invazyon 36 olguda, vasküler invazyon 13 olguda, perinöral invazyon ise 10 olguda saptandı. Olguların 9'unda meme başı tutulumu bulundu. İnvaziv duktal ve mikst tip karsinomlarda

değerlendirilen intraduktal komponent 31 olgunun 8'inde gözlemlendi. Lenf nodu metastazı açısından değerlendirilen toplam 37 olgunun 31'inde metastaz saptandı. Bunların 13'ü 1-3 adet, 18'i ise 4 ve üzerinde metastatik lenf noduna sahipti. p53 pozitifliği (Resim 1)



Şekil 1. İnvaziv duktal karsinomda p53 pozitivitesi. Streptavidin-biotin yöntemi. x400. p53 positivity in invasive ductal carcinoma. Streptavidin-biotin method. x400.

Olguların %40.00'ünde bulundu. En düşük AgNOR değeri 3.20, en yüksek AgNOR değeri 14.20 olup ortalama AgNOR değeri  $7.76 \pm 2.85$  olarak elde edildi (Resim2).



Şekil 2. İnvaziv duktal karsinomda AgNOR benekçiklerinin görünümü. AgNOR yöntemi. x1000. Appearance of AgNOR dots in invasive ductal carcinoma. AgNOR method. x1000.

P53 pozitifliği ile ortalama AgNOR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edildi ( $p < 0.05$ ) ancak, karşılaştırılan klasik klinik ve histopatolojik tümör

parametrelerinin hiçbirisiyle anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Ortalama AgNOR değerleri açısından histolojik tümör tiplerinden invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0.01$ ) (Tablo I).

**Tablo 1. AgNOR'un Histopatolojik Tiplerle İlişkisi**

Histopatolojik Tip	Olgu Sayısı	Ortalama AgNOR Sayısı
İnvaziv Duktal	26	8,76±2,81**
Mikst	5	7,41±1,45
İnvaziv Lobüler	4	4,85±0,80**
Atipik Medüller	3	6,34±1,50
Müsinöz	1	3,20±0,00
Apokrin	1	3,75±0,00

\*\*  $p<0,01$

**Tablo 2. AgNOR'un Klasik Histopatolojik Parametrelerle İlişkisi**

Histopatolojik Parametre	Olgu sayısı	Ortalama AgNOR Sayısı	İstatistiksel Anlamlılık
Tümör Boyutu	0-1,9cm	2	6,84±1,44
	2-4,9cm	21	6,94±2,44
	5cm ve üzeri	17	8,88±3,14
Mikroskopik Grade	I	7	6,04±1,19*
	II	18	8,28±1,89*
	III	6	12,27±1,84*
	(-)	20	9,04±2,61*
	(+)	6	8,87±2,64*
	(++)	5	6,19±2,04*
İnflamatuvar Hücre	(-)	4	5,03±0,99*
	(+)	18	7,40±2,94*
İnfiltrasyonu	(++)	15	9,19±2,58*
	(-)	25	6,60±1,96*
Nekroz	(+)	7	10,82±2,13*
	(++)	8	8,68±3,60*
Lenfatik İnvazyon	Var	36	7,81±2,86
	Yok	4	7,24±3,05
Vasküler İnvazyon	Var	13	9,05±3,40
	Yok	27	7,13±2,37
Perinöral İnvazyon	Var	10	8,71±3,38
	Yok	30	7,44±2,64
Meme Başı Tutulumu	Var	9	8,00±3,46
	Yok	30	7,76±2,72
Intraduktal Komponent	Var	8	7,28±1,83
	Yok	23	8,98±2,81
Aksiller Lenf Nodu	0-1	6	6,06±2,97
	1-3	13	7,72±2,99
Tutulumu	4 ve üzeri	18	8,21±2,72

Mikroskopik derece arttıkça ortalama AgNOR değerleri de artmaktaydı ve aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (I-II= $p<0.05$ , I-III= $p<0.01$ , II-III= $p<0.01$ ). Elastosis içermeyen grup ile bir pozitif elastosis bulunan grup arasında ve bir pozitif ile, iki pozitif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.05$ ). Ortalama AgNOR değerleri açısından peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmayan grup ile iki pozitif infiltrasyon saptanan grup ve bir pozitif ile, iki pozitif grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ;  $p<0.05$ ). Yine nekroz saptanmayan grup ile bir pozitif nekroz saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.001$ ) (Tablo II).

## TARTIŞMA

İnvaziv meme kanserlerinde pozitif boyanmaya yol açan p53 protein birikiminin immünohistokimyasal olarak %15-50 oranında saptandığı rapor edilmektedir (7). Çalışmamızda p53 pozitifliği %40.00 olup bu sınırlar içerisinde yer almaktadır.

Meme karsinomunda histolojik tip ile p53 pozitifliği arasında çok fazla bir ilişki bulunmadığı belirtilmektedir (5,22). Çalışmamızda da p53 pozitifliği ile histolojik tipler arasında istatistiksel açıdan anlamlılık bulamadık. Histolojik tipler arasında en yüksek AgNOR değeri invaziv duktal karsinomda saptanmış olup, invaziv lobüler karsinomlarla arasındaki fark anlamlıydı.

p53 pozitifliği ve AgNOR değerleri ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Yapılan çeşitli çalışmalarda yaş ile p53 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (5,14,17). Mevcut literatürde de AgNOR sayıları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki izlenmemektedir (21,23).

5 cm ve üzerindeki tümörlerde p53 pozitifliğinin daha fazla olduğu dikkati çekti. Ancak tümör boyutuyla p53 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Bir prognostik gösterge olarak tümör boyutunun rekürrenslere ve süriye olan etkisi bilinmektedir (13). Bazı araştırmacılar tarafından tümör boyutu ile p53 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmesine rağmen, birçok çalışmada tümör boyutu ile p53 ekspresyonu arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmektedir (14,15,17,19,20,27). Tümör boyutu arttıkça ortalama AgNOR değerlerinde de bir artış izleniyordu, fakat bu farkın istatistiksel anlamı yoktu. Bazı çalışmalarda tümör

boyutu ile AgNOR arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmektedir (18,28). Ancak, bazı çalışmalarda da bulgularımıza benzer şekilde AgNOR ile tümör boyutu arasında ilişki tesbit edilememiştir (10,21).

Grade I ve II tümörlerde p53 pozitifliği birbirine yakınken, en yüksek p53 pozitifliği grade III tümörlerde izlendi. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. p53'ün bir çok klinik ve histopatolojik tümör parametresi ile karşılaştırıldığı çalışmaların çoğunda p53 pozitifliği ile yüksek tümör grade'i arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (14,15,20,24). Mikroskopik grade arttıkça ortalama AgNOR değerlerinde de belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Benzer şekilde Giri ve arkadaşlarının (9) yaptıkları bir çalışmada histolojik grade arttıkça AgNOR sayılarında artmaktaydı ve ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

Elastozis ile p53 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Elastozis derecesi arttıkça ortalama AgNOR değerlerinde azalma dikkati çekmekteydi. Elastozis saptanmayan grup ile (++) elastozis saptanan grup arasında ve (+) elastozis saptanan grup ile (++) elastozis saptanan grup arasında AgNOR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

Peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirginleştikçe p53 pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış izleniyordu. Pietilainen ve arkadaşları (19) p53 pozitifliği ile yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonunun derecesi arttıkça AgNOR değerlerinde de bir artış izleniyordu. Peritümöral inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmayan grup ile (++) grup arasında ve (+) grup ile (++) grup arasında AgNOR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar vardı.

Çalışmamızda p53 pozitifliği ile nekroz arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Nekroz ile ortalama AgNOR değerleri karşılaştırıldığında, (+) nekroz saptanan grupta ortalama AgNOR değeri, nekroz saptanmayan gruba göre daha yüksekti ve bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon saptanan olgularda p53 pozitifliği daha fazla izleniyordu ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Marks ve arkadaşları (14) tarafından p53 pozitifliği ile vasküler invazyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ortalama

AgNOR değerleri lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon saptanan gruplarda saptanmayan gruplara göre daha fazlaydı ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

İntraduktal komponentin bulunmadığı olgularda p53 daha yüksek oranda eksprese ediliyordu, ancak aradaki fark anlamlı değildi. Benzer şekilde Pietilainen ve arkadaşları (19) da intraduktal komponent ile p53 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Meme başı tutulumu olan olgularda p53 pozitifliği daha çok izleniyordu ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. İntraduktal komponentin saptanmadığı olgularda ve meme başı tutulumu olan olgularda ortalama AgNOR değeri daha yüksekti ancak farklar anlamlı değildi.

Çalışmamızda lenf nodu tutulumu saptanan olgularda lenf nodu tutulumu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan daha fazla p53 pozitifliği izlenmekteydi. Noguchi ve arkadaşları (17) p53 ekspresyonu ile aksiller lenf nodu tutulumu arasında bir ilişki olduğunu saptadılar. Ancak birçok çalışmada p53 ekspresyonu ile aksiller lenf nodu durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (14,19,20,24,27). Lenf nodu tutulumu ile ortalama AgNOR değerleri karşılaştırıldığında en yüksek ortalama AgNOR değeri 4 ve üzeri lenf nodu tutulumu olan grupta, en düşük ortalama AgNOR değeri ise lenf nodu tutulumu olmayan grupta saptandı. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazı çalışmalarda (18,26), AgNOR skoru açısından lenf nodu tutulumu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Ancak yapılan bazı çalışmalarda (10,21,23) ise, AgNOR sayıları ile lenf nodu tutulumu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

p53 pozitifliği saptanan grupta ortalama AgNOR değeri p53 pozitifliği saptanmayan gruba göre daha fazlaydı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bir çalışmada, p53 pozitifliği bilgisayarlı görüntü analizi ile ölçülen yüksek AgNOR nükleer yüzey oranı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3). Çalışmamızda p53 pozitifliği diğer klasik prognostik parametreler ile karşılaştırıldığında genellikle daha kötü tümör özellikleri ile ilişkili olmaya eğilim göstermesine rağmen karşılaştırılan klinik ve histopatolojik tümör parametreleri ve p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmemiştir. Kötü diferansiye, hormon reseptörleri negatif ve yüksek proliferasyon fraksiyonuna sahip tümörlerde p53 ekspresyonunun daha agresif ve relaps ihtimali daha fazla tümörleri gösterebileceği belirtilmektedir

(25). Olgularımızın az olması nedeniyle kesin sonuçlar ortaya koymanın hatalı olacağını akılda tutmakla beraber sonuçlarımız, p53'ün agresif karsinomların bir göstergesi olabileceğini fakat bağımsız bir prognostik parametre olarak relaps riskini ve süriyi belirtmede yeterli ve güvenilir olmadığını ileri süren çalışmalarını destekler niteliktedir (17,19). AgNOR ile diğer tümör parametrelerinin ve süriinin karşılaştırıldığı birçok çalışmada, anlamlı ilişki bildirilmektedir (18,21,28). Çalışmamızda da AgNOR'un iyi ve

kötü tümör karakteristiklerini ortaya koymadaki rolü başarılıydı.

Şu anda klinisyenler için süriinin göstergesi olarak kullanılabilir tek başına yeterli bir parametre olmadığından p53 ve AgNOR'un diğer klinik ve histopatolojik tümör parametreleriyle birlikte kullanılması, primer meme tümörlü hastalarda tedavi seçeneklerinin ve prognozun belirlenmesine yardımcı olacak ve hasta süriinin uzamasına katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Azzopardi JG, Chepik OF, Hartmann WH, et al. The World Health Organization histological typing of breast tumors-second edition. *Am J Clin Pathol*; 1982; 78: 806-816.
2. Bancroft JD, Cook HC, Stirling RW and Turner DR. *Manual of histological techniques and their diagnostic application*. 2 nd edition. Singapore: Longman Singapore Publishers Ltd. 1994; 35-67
3. Charpin C, DeVicor B, Andrac L, Amabile J, Bergeret D, LaVaut MN, et al. p53 quantitative immunocytochemical analysis in breast carcinomas. *Hum Pathol*;1995; 26: 159-166.
4. Crocker J, Boldly DAR and Egan MJ. How should we count AgNORs? Proposals for a standardized approach. *J Pathol*;1988; 158: 185-188.
5. Davidoff AM, Herndon II JE, Glover NS, Kerns B-Jo M, Pence JC, Iglehart JD, et al. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. *Surgery*; 1991;110: 259-264.
6. Derenzani M, Pession A and Trer D. Quantity of nucleolar silver-stained proteins is related to proliferating activity in cancer cells. *Laboratory Investigation* 1990; 63: 137-140.
7. Elledge RM, Fugua SAW, Clark GM, Pujol P and Allred DC. The role and prognostic significance of p53 gene alterations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27: 95-102.
8. Elston CW and Ellis IQ. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*1991; 19: 403-410.
9. Giri DD, Nottingham JF, Lawry J, Dundas SAC and Underwood JCE. Silver-binding nucleolar organizer regions (AgNORs) in benign and malignant breast lesions: correlations with ploidy and growth phase by DNA flow cytometry. *J Pathol* 1989; 157: 307-313.
10. Hehir DJ, Cronin KJ, Dervan PA, McCann A, Carney DN, Hederman WP, et al. Argyrophilic nucleolar organiser regions (AgNOR's) as a prognostic indicator in breast carcinoma. *I J M S*; 1992; 161: 112-115.
11. Humphrey PA. p53: mutations and immunohistochemical detection, with a focus on alterations in urologic malignancies. In: Weinstein RS, Graham AR, Anderson RE, Benson ES, Cotran RS, Jarett C et al. *Advances in pathology and laboratory medicine*. St. Louis: Mosby Inc:1994; 579-606.
12. Khan G and Naase MA. Down-regulation of Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *J Clin Pathol* 1995; 48:845-8.
13. Mansour EG, Ravdin PM and Dressler L. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer supplement*; 1994; 74: 381-197.
14. Marks JR, Humphrey PA, Wu K, Berry D, Bandarenko N, Kerns B-Jo M and Iglehart JD. Overexpression of p53 and HER-2/neu proteins as prognostic markers in early stage breast cancer. *Ann Surg* 1994; 219: 332-341.
15. Martinazzi M, Crivelli F, Zampatti C and Martinazzi S. Relationship between p53 expression and other prognostic factors in human breast carcinoma. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 213-217.
16. Mourad WA, Balis BE, Livingston S, Shoukri M, Cox CE, Nicosia SV, et al. Argyrophilic nucleolar organizer regions in breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69: 1739-1744.
17. Noguchi M, Kitagawa H, Kinoshita K, Thomas M, Miyazaki I and Saito Y. (1994). The relationship of p53 protein and lymph node metastases in invasive breast cancer. *Surg Today*; 24: 512-517.
18. Ohri AK, Ohri SK, Herbert A, Royle G and Taylor I. The relationship between clinical staging, oestrogen receptor status and silver-binding nucleolar organiser regions (AgNOR) in breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1992 ; 18: 103-107.
19. Pietilainen T, Lipponen P, Aaltomaa S, Eskelinen M, Kosma VM and Syrjanen K. Expression of p53 protein

- has no independent prognostic value in breast cancer. *J Pathol* 1995; 177: 225-232.
20. Poller DN, Hutchings CE, Galea M, Bell JA, Nicholson RA, Elston CW, et al. p53 protein expression in human breast carcinoma: relationship to expression of epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 protein overexpression, and oestrogen receptor. *Br J Cancer* 1992; 66: 583-588.
  21. Raymond WE and Leong A S-Y. (1989). Nucleolar organizer regions relate to growth fractions in human breast carcinoma. *Hum Pathol*; 20: 741-746.
  22. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8 th Edition, St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc: 1996; 1565-1660.
  23. Sacks NP, Robertson JF, Ellis IO, Nicholson RI, Crocker J and Blamey RW. Silver-stained nucleolar organizer region counts are of no prognostic value in primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992 ; 18: 98-102.
  24. Schimmelpenning H, Eriksson ET, Zetterberg A and Auer GU. Association of immunohistochemical p53 tumor suppressor gene protein overexpression with prognosis in highly proliferative human mammary adenocarcinomas. *World J Surg* (1994); 18: 827-833.
  25. Sirvent JJ, Salvado MT, Santafe M, Martinez S, Brunet J, Alvaro T, et al. p53 in breast cancer. Its relation to histological grade, lymph-node status, hormone receptors, cell-proliferation fraction (ki-67) and c-erbB-2. Immunohistochemical study of 153 cases. *Histol Histopathol* 1995; 10: 531-539.
  26. Sivridis E and Sims B. Nucleolar organizer regions: new prognostic variable in breast carcinomas. *J Clin Pathol* 1990; 43: 390-392.
  27. Stenmark-Askmal M, Stil O, Sullivan S, Ferraud L, Sun X-F, Carstensen J, et al. Cellular accumulation of p53 protein: an independent prognostic factor in stage II breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 175-180.
  28. Yoshida Y, Okamura T, Yano K, Kodate M, Oyama T, Inutsuka K, et al.. A clinicopathological evaluation of nucleolar organizer region proteins in human breast carcinoma. *Surg Oncol* 1994; 3: 53-57.