

Meme Kanseri Hücrelerindeki AgNOR Alanı ve AgNOR Sayısı ile Tümörün En Geniş Çapı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Mehmet KÖKSAL ^{1*}, Serap DOĞAN ², Figen ÖZTÜRK ³, Nurhan CÜCER ¹.

¹ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD

³ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

(Alınış / Received: 05.09.2016, Kabul / Accepted: 17.11.2016, Online Yayınlanma / Published Online: 30.12.2016)

Anahtar Kelimeler

1. AgNOR
2. Tümör Çapı
3. Prognoz

Özet: Tümör çapı, meme kanserinin evresini ve prognozunu belirlemede kullanılan önemli bir parametredir. Biz de AgNOR alanı ile tümör çapı arasında bir ilişkinin olup olmadığını, bu sayede hastalığın evresinin ve prognozunun belirlenmesinde, AgNOR parametrelerinin de bir ölçüt olup olamayacağını araştırmayı amaçladık. Değerlendirmeye alınan 18 meme kanserli hastada ultrasonda gözlenen tümörün çapı bilgileri arşiv kayıtlarından alındı. AgNOR sayısı ve AgNOR alanı bilgileri ise arşivdeki preparatların incelenmesiyle elde edildi. Hastalar, Tümör Nod Metastaz sınıflama sistemindeki tümör çapı kriterlerine göre gruplara ayrıldı. Böylece, tümör çapı 5-10 mm (T1b;n=8), 10-20 mm (T1c;n=5), ve 20-50 mm arasında olan hastalar (T2;n=5) olmak üzere üç grup oluşturuldu. Tümör çapları ile hem AgNOR alanı ortalamaları, hem de AgNOR sayı ortalamaları arasında güçlü bir korelasyon olduğunu saptadık (Sırasıyla $r=0,740;P=0,000$, $r=0,771;P=0,000$). İstatistiksel değerlendirmeyi, tümör çapı yerine, tümör çapının, sınıflama sistemindeki sınıfı ile yaptığımızda ise korelasyonun zayıfladığı görüldü. (Sırasıyla $r=0,709;P=0,001$, $r=0,646;P=0,004$). Hastaları, tümör çapına göre gruplara ayırıp yaptığımız değerlendirmede, grupları, hem AgNOR alanı ortalamaları hem de AgNOR sayı ortalamaları bakımından, birbirlerinden anlamlı derecede farklı bulduk (Sırasıyla; $P=0,013$; $P=0,029$). Tümör çapı ile AgNOR parametreleri arasında pozitif ilişkinin bulunması, AgNOR parametrelerinin de, meme kanserinin hem evrelenmesinde, hem de prognozunun öngörülmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.

Investigation of the Relationship Between the Largest Tumor Size, AgNOR area and AgNOR Count on Breast Cancer Cells

Keywords

1. AgNOR
2. Tumor diameter
3. Prognosis

Abstract: Tumor size is an important parameter used to determine the prognosis and stage of breast cancer. We investigated a probable correlation between AgNOR area and tumor size to examine whether the AgNOR parameters can also be tools of detecting the stage and predicting of the prognosis. The diameter of tumor size were obtained as a retrospectively from archive records. AgNOR number and AgNOR area were dedected using the slides, which obtained from archive. Patients were divided into groups according to the TNM classification system by tumor size. Thus, patients with a tumor diameter between 5-10 mm are included in T1b (n = 8), between 10-20 mm are included in T1c (n = 5), and between 20-50 mm are included in T2 (n = 5) groups. Both mean AgNOR area and mean AgNOR count values had strong correlation with tumor diameters of patients (Respectively $r = 0.740$, $P < 0.000$, $r = 0.771$; $P < 0.000$). When the statistical evaluations were done using the Tumor Nod Metastasis class of the tumor instead of tumor diameter, correlation appeared milder ($r=0,709;P<0,001$, $r=0,646;P<0,004$ with same respect). Three groups of tumor diameter had significantly different mean AgNOR area and mean AgNOR count values (Respectively; $P=0,013;P=0,029$). Presence of

positive correlations between tumor diameter and AgNOR parameters indicates that AgNOR parameters have potential to be useful tools for staging of breast cancer and predicting the prognosis of the condition.

*mekoksal@hotmail.com

1. Giriş

Tümör çapı, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) olarak adlandırılan kanser evreleme sisteminin içinde T harfi ile gösterilen ve tümörün anatomik büyüklüğünü ifade eden önemli bir parametredir. Tüm dünya genelinde kullanılan bu sınıflama sistemi klinisyenlere, kanser tedavisinin planlanmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde yol göstericidir [1]. AgNOR ise akrosentrik kromozomlar üzerindeki çekirdekçik organize edici bölgeler (NOR'lar), ile etkileşimde bulunan ve arjirofilik (Gümüş seven) özellikte olmalarından dolayı gümüşle boyanan proteinlere verilen addır [2]. İnsan hücrelerinin çekirdekçikleri içinde interfaz boyunca AgNOR proteinlerinin bağlı bulunduğu NOR bölgeleri, rDNA olarak da adlandırılan ve transkripsiyonel olarak aktif olan ribozomal RNA sentez bölgelerini göstermektedir. Bu nedenle AgNOR parametreleri belirlenerek hücre çoğalma hızı indirekt olarak değerlendirilebilir [3. 4. 5. 6.].

Hücre çoğalma hızının bir göstergesi olmasından dolayı, çeşitli hastalıklarda, AgNOR miktarının interfazdaki değişimi ve bunların değişik kanser tiplerindeki prognostik karakterizasyonu ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. [7, 8]. Tümör çapı, iyi bir prognostik faktör olmakla beraber, sınıflandırma sistemindeki değerlerin geniş aralıklarda olması dolayısıyla aynı sınıf içinde yer alan tümörler çok farklı özellikler taşıyabilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda prognozu göstermesi açısından yeterli bulunmama başlanmıştır. Bu nedenle T1 sınıfı, teknolojinin gelişmesi ve tarama programlarının da yaygınlaşması ile T1mic, T1a, T1b ve T1c olmak üzere dört alt sınıfa ayrılmıştır. Ancak yine de hem evreleme hem de prognozun öngörülmesi açısından yeterli bulunmamaktadır [9]. Bu yüzden yeni değerlendirme yöntemlerine ve ölçütlerine gereksinim duyulmaktadır. Biz de, malin ve benin lezyonları ayırtmak amacıyla, patolojik materyallerin büyük çoğunluğuna başarılı bir şekilde uygulanan AgNOR boyama tekniğinin [10. 11.] bu amaç için de kullanılabileceğini düşündük. Bu nedenle, AgNOR alanı ve sayısı ile tümör çapı arasında bir ilişkinin olup olmadığını, dolayısıyla AgNOR parametrelerinin hastalığın evresinin ve prognoz belirlenmesinde de bir ölçüt olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

2. Materyal ve Metod

Çalışmamız için Erciyes Üniversitesi Etik kurulundan onay alındı. Meme ultrasonografisinde şüpheli olarak değerlendirildikten sonra çapları ölçülüp İİAB yapılmış, patoloji laboratuvarı tarafından da tümör tanısı konmuş 18 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların seçiminde, yaş sınırlaması yapılmadı. Çalışmaya alınan hastaların ultrasonda gözlenen tümörün en geniş çapı bilgisi arşiv kayıtlarından alındı. AgNOR sayısı ve AgNOR alanı arşivdeki preparatların değerlendirilmesiyle elde edildi.

Gümüş ile boyama

Preparatlar, Benn-Perle [12] ve Lindner [13] protokolü hafifçe değiştirilerek [14] boyandı. Preparatlardaki analize uygun 50 hücrenin mikroskoptaki görüntüleri bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra, AgNOR benekleri sayıldı ve özel bir bilgisayar programı kullanılarak, her bir hücre için toplam AgNOR alanı değerleri ölçüldü [14].

Çalışma grupları

Çalışmamızda hastalar, TNM Sınıflama sistemindeki tümör çapı kriterlerine göre gruplara ayrıldı. En geniş çapı 5 mm'nin altında ve 50 mm'nin üstünde olan tümör yoktu. Böylece en geniş çapı, 5-10 mm (T1b;n=8), 10-20 mm (T1c;n=5), ve 20-50 mm arasında olan hastalar (T2;n=5) olmak üzere üç grup oluşturuldu.

Verilerin değerlendirmesinde SPSS (15.0) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde verildi. P<0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi. Yapılan normallik testine göre, veriler normal dağılmadığı için parametrelerin korelasyon analizinde non-parametrik testlerden spearman korelasyon analizi ve grupların karşılaştırılmasında da Kruskal Wallis ve Mann Whitney testleri kullanıldı

3. Bulgular

Prognozun önemli bir göstergesi olan tümör çapı ve tümörün TNM sınıftaki yeri ile AgNOR alan ve sayı ortalamaları arasında yaptığımız korelasyon analizi tablosu aşağıda yer almaktadır (Bknz Tablo 1). Bu analiz yapılırken, sınıflara sayısal değerler verilmiş ve T1b sınıfı 1, T1c sınıfı 2, T2 sınıfı ise 3 olarak değerlendirilmiştir. Görüldüğü gibi, hem tümör çapı hem de tümör çapının TNM içindeki yeri ile hem AgNOR alanı ortalaması hem de AgNOR sayı ortalaması arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Ancak, tümör çapı ile olan korelasyon, tümörün TNM sistemi içindeki sınıfına göre olandan çok daha güçlü bir ilişkidir. Hastaların tümör çapı ile AgNOR sayı ve alan ortalamaları arasındaki ilişki grafikte de (Bknz Sekil 2) görülebilmektedir. Benzer bir ilişkinin daha zayıf olduğu, TNM sınıfı ile AgNOR sayı ve alan ortalamaları arasındaki grafikte de (Bknz Sekil 1) görülebilmektedir.

Hastaların, TNM kriterlerine göre tümör çapları dikkate alınıp ayrıldığı gruplar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde, grupların hem AgNOR alanı hem de AgNOR sayısı bakımından birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu görüldü (Sırasıyla $P=0,013$; $0,029$) (Bknz Tablo 2).

Bu farkın hangi gruplardan kaynaklandığını görmek için, gruplar Mann Whitney U testi ile ikili olarak karşılaştırıldı (Bknz Tablo 3)

4. Tartışma ve Sonuç

Tümörlerin anatomik büyüklüğünü ifade eden tümör çapı önemli bir prognostik parametredir. Kanser hastalığının tedavisinin planlanmasında ve sonuçlarının değerlendirilmesinde klinisyenlere yardımcı olan tümör çapı [1] ile AgNOR alan ve sayı ortalamaları arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyon, AgNOR parametrelerinin de, hastalığın evresinin belirlenmesi ve prognozunun öngörülmesi açısından önemli olduğunu göstermektedir.

İstatistiksel değerlendirme, tümör çapı yerine, tümör çapının TNM sistemi içindeki sınıfına göre yapıldığında daha zayıf bir korelasyon görülmesi, AgNOR parametrelerinin, tümör çapının sayısal değeriyle daha uyumlu olduğunu göstermektedir. Zaten TNM sistemi, son zamanlarda prognozu göstermesi açısından yeterli bulunmamaktadır. Sistem başlangıçta, T1 (Tümörün en geniş çapı <20 mm), T2 (Tümörün en geniş çapı $20-50$ mm), T3 (Tümörün en geniş çapı >50 mm) ve T4 (Boyutları ne olursa olsun deri veya göğüs duvarına yayılmış tümör) olarak sınıflandırılmıştı. Ancak, tümör çapı değerleri geniş aralıklarda olduğu için aynı sınıfta yer alan tümörler çok farklı özellikler taşımaktaydı. Bu nedenle sistem güncellendi ve T1 sınıfı, T1mic, T1a, T1b ve T1c olmak üzere dört alt sınıfa daha ayrıldı. Buna rağmen, evreleme ve prognozu öngörmesi açısından yine de yeterli bulunmamaktadır. Zira bu yeni durumda bile, en geniş çapları, $5-10$ mm arasında değişen tümörler aynı grupta (T1b'de) yer almaktadır. Tümör şeklinin çoğu zaman bir küre olmayıp, geoit olması nedeniyle en geniş çapı aynı olan tümörler (diğer çapları farklı olduğu için) farklı hacimlerde olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, en geniş çapları aynı olan tümörlerin farklı hacimlerde olabileceği belirtilmiştir. Örneğin, ölçüleri $10 \times 5 \times 2$ mm olan bir tümörün hacmi 100 mm^3 , ölçüleri $10 \times 3 \times 2$ mm olan bir tümörün hacmi ise 60 mm^3 tür ve her iki tümör de en geniş çapları 10 mm olması nedeniyle T1b grubunda yer alır. Araştırmacılar bu nedenle tümörün çapı yerine, hacminin kullanılmasının daha etkili olacağı kanaatine varmışlardır [15]. Bizim ölçümünü yaptığımız bir hastada görülen iki ayrı tümörün ölçüleri de $9 \times 13,4$ mm ile $9 \times 15,4$ mm'yd. Ölçümünü yaptığımız bir başka örnekte ise tümör, lobüler yapıdaydı bu nedenlerle biz de tümörün çapı yerine hacminin değerlendirmesinin daha faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Başka bir çalışmada ise, görüntüleme yöntemlerinin günümüzde çok geliştiği, bu sayede tümörün büyüklüğünün kesin olarak belirlenebildiği vurgulanmakta, özellikleri farklı olan hastaları aynı gruplarda değerlendirmek yerine, doğrudan tümör çapının kullanılmasının daha yerinde olacağı ileri sürülmektedir [9]. Biz, AgNOR parametrelerinin, tümörün hem çapının sayısal değeri ile hem de TNM sınıfı ile korelasyon göstermesinden dolayı evreleme ve prognozun öngörülmesinde kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, biz de tümör çapının değerlendirildiğinde gözlenen korelasyonun, TNM sınıfına göre olandan daha güçlü olması nedeniyle evreleme ve prognozun öngörülmesinde doğrudan tümör çapının kullanılmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

Hastalarımızı TNM sisteminde belirtilen tümör çapı kriterlerine göre gruplandırdığımızda oluşan üç gruba, AgNOR alanı ve sayı ortalaması bakımından değerlendirdiğimizde grupları her iki parametre bakımından da birbirinden anlamlı derecede farklı bulduk. Ancak, farkın hangi gruplardan kaynaklandığını, bir diğer ifadeyle, tüm grupların birbirinden farklı olup olmadığını görmek amacıyla yaptığımız ikili karşılaştırmalarda AgNOR sayı ortalamasının sadece T2 ve T1b gruplarını birbirinden ayırabildiğini, AgNOR alan ortalamasının ise sadece T1b ve T1c gruplarını birbirinden ayıramadığını gözlemledik. Yani AgNOR alan ortalamasının ayırt ediciliği, AgNOR sayı ortalamasından daha iyi görünmektedir. Değişik doku tiplerinde yapılan birçok çalışmada da AgNOR sayısı yerine, AgNOR alanının değerlendirildiğinde tümör tiplerini birbirinden daha iyi ayrıldığı sonucuna varılmıştır [16-25].

Sonuç olarak, değerlendirdiğimiz AgNOR parametreleri, hem TNM sınıflama sistemi ile hem de tümör çapının sayısal değeri ile uyumludur. Bu nedenle, tümörün evrenmesinde ve prognozunun öngörülmesinde önemli

olduğunu, uyumun, TNM sınıfından çok, tümör çapının sayısal değeri ile daha uyumlu olması nedeniyle de tümör çapının aralıkla verilmesinden önce doğrudan sayısal değerinin kullanılmasının daha uygun olacağını düşünüyoruz.

Kaynakça

- [1] Ergüney S. Ed. 2013 AJCC Kanser Evreleme Atlası Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 649s.
- [2] Mennel HD, Muller I. Morphometric investigation on nuclear and nucleolar arrangement and AgNOR content in the rat hippocampus under normal and ischemic conditions. *Exp. Toxicol. Pathol.* 46:491-501, 1994.
- [3] Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem. J.* 18:5-14, 1986.
- [4] Derenzini M. The AgNORs. *Micron* 31:117-120, 2000.
- [5] Garcia-Moreno LM, Conejo NM, Pardo HG, Gomez M, Martin FR., Alonso MJ, Arias JL. Hippocampal AgNOR activity after chronic alcohol consumption and alcohol deprivation in rats. *Physiol. Behav.* 72:115-121, 2001.
- [6] Raska I, Shaw PJ, Cmarko D. New insights into nucleolar architecture and activity. *Int. Rev. Cytol.* 255:177-235, 2006.
- [7] Canepa M, Gambini C, Sementa AR, Borgiani L, Rovida S. Nucleolar organizer regions and Ki-67 immunostaining in ductal breast cancer: a comparative study. *Pathologica* 82:125-32, 1990.
- [8] Soomro IN, Whimister WF. Growth fraction in lung tumors determined by Ki-67 immunostaining and comparison with AgNOR scores. *J Pathol* 162:217-22, 1990. 20. Pich A, Chiusa L, Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. *Micron* 31:133-41, 2000.
- [9] Veronesia U, Vialeb G, Rotmensza N, Goldhirscha A Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research *The Breast* 2006;15: 3-8. (PMID: 16473737).
- [10] Ploton D, Visseaux-Coletto B, Canellas J-C, Bourzat C, Adnet JJ, Lechki C, Bonnet N. Semiautomatic quantification of silver-stained nucleolar organizer regions in tissue sections and cellular smears. *Anal Quant Cytol Histol* 14(1):14- 23, 1992.
- [11] Ruschoff J. Nucleolar organizer regions in pathomorphologic tumor diagnosis. *Veroff Pathol* 139: 1-144, 1992.
- [12] Benn PA & Perle M. Chromosome staining and banding techniques. In: Rooney D.E. Czepulkowski BH. (eds). *Human Cytogenetics, Constitutional Analysis, actual approach*, Vol 1. Oxford Univ. Press 91-118, 1986.
- [13] Lindner LE. Improvements in the silver-staining technique for nucleolar organizer regions (AgNOR). *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 41:439-445, 1993.
- [14] Demirtas H, Imamoglu N, Donmez H, Cucer N, Yilmaz A, Candemir Z. Condensed chromatin surface and NOR surface enhancement in mitogen-stimulated lymphocytes of Down syndrome patients. *Ann Genet-Paris* 44:77-82, 2001.
- [15] Yazgan YN., İlgün AS., Oran EŞ., Yankol Y., Özkan SG., Gönüllü D., Soybir GR., Köksoy FN. Meme kanseri evrelemede tümör çapı yerine tümör hacminin ölçümü daha mı faydalıdır? *The Journal of Breast Health* 2012 Vol: 8 • No: 3, (130-133).
- [16] Eröz R., Cücer N., Oktay M., Aydın Y.: Nodüler Guatr Tanısı Almış Hastaların Tiroid Hücrelerinin AgNOR Sayısı/Çekirdek ve Toplam AgNOR Alanı / Çekirdek Alanı Oranının Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2012; 14(3): 5-10
- [17] Eroz R, Cucer N, Karaca Z, Unluhizarci K, Ozturk F. The evaluation of argyrophilic nucleolar organizing region proteins in fine-needle aspiration samples of thyroid. *Endocr Pathol.* 2011 Jun;22(2):74-8.

- [18] Eroz R, Saritas A, Colakoglu S, Oktay M, Kandis H. Evaluation Of Argyrophilic Nucleolar Organizing Region-Associated Protein Synthesis In Femoral Muscle Cells Of Rats Exposed 3000 Ppm Carbon Monoxide Gas. Konuralp Medical Journal. 2016;8(1):9-13.
- [19] Nisari M., Eroz R., Nisari M. Investigation of Argyrophilic Nucleolar Organizing Region-Associated Protein Synthesis and Its' Relation with Histopathological Evaluation Scores in Rat Kidney Tissues During Ischemia-Reperfusion. Bratislava Medical Journal. Accepted 2016.
- [20] Tasdemir S., Eroz R., Dogan H. et al. Association Between Human Hair Loss and the Expression Levels of Nucleolin, AU1c Nucleophosmin, and UBTF Genes. Genetic Testing And Molecular Biomarkers. 2016, 20(4): 197-202.
- [21] Eroz R., Tasdemir S., Dogan H. "Is there any relationship between decreased AgNOR protein synthesis and human hair loosing", Biotech Histochem , 494-498 pp., 2012.
- [22] Eroz R., Okur M., Ozkan A., Berik O., Gunes C., "Does higher NORs expression affect the developmental stages of down syndrome infants?", Genetic Counseling, 249-253 pp., 2012.
- [23] Eroz R., Yilmaz S., Cucer N.. "Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis in hair root cells of humans at different developmental stages and sex", Biotech Histochem, 267-271 pp., 2013, ID:769632.
- [24] Tasdemir S., Eroz R., Cucer N., Oktay M., Turkeli M. "Comparison of fine needle aspiration biopsy and paraffin embedded tissue sections for measuring AgNOR proteins", Biotechnic & Histochemistry 2015, 90(5):395-399.
- [25] Oktay M., Eroz R., Oktay NA. et al. "Argyrophilic nucleolar organizing region associated protein synthesis for cytologic discrimination of follicular thyroid lesions", Biotech Histochem, 179-183 pp., 2015.

Tablo 1. Hastaların tümör çapı ve tümörün TNM içindeki sınıfı ile AgNOR alan ve sayı ortalamaları arasındaki korelasyon.

HASTA GRUBU (n:18)					
	HS	Tümör çapı		Tümör çapının TNM içindeki sınıfı	
		r	p	r	p
AgNOR sayı ortalaması	18	0,771	0,000	0,646	0,004
AgNOR alanı ortalaması	18	0,740	0,000	0,709	0,001

HS:Hasta Sayısı **r:** Spearman korelasyon değeri **P:**İstatistiksel anlamlılık değeri **TNM:** Tümör, Nod, Metastaz sistemi.

Tablo 2. Grupların, Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması.

TNM Sınıfı	Hasta Sayısı	AgNOR sayı ortalaması \pm SS	AgNOR alan ortalaması \pm SS
T1b	8	1.8 \pm 0,6	435.7 \pm .422.2
T1c	5	3.1 \pm 1.8	574.9 \pm 203.5
T2	5	3.7 \pm 1.9	1467.1 \pm 814.9
P		0,029	0,013

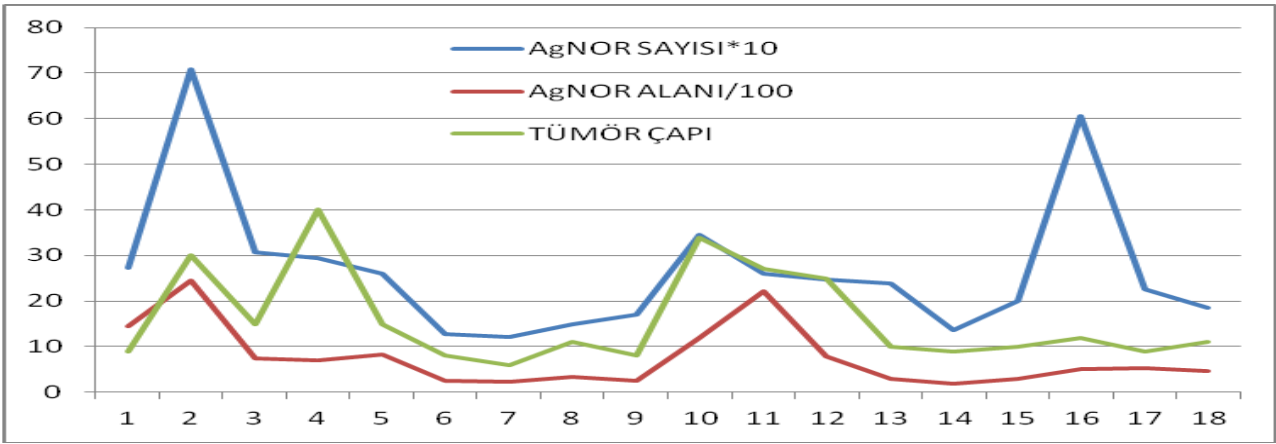
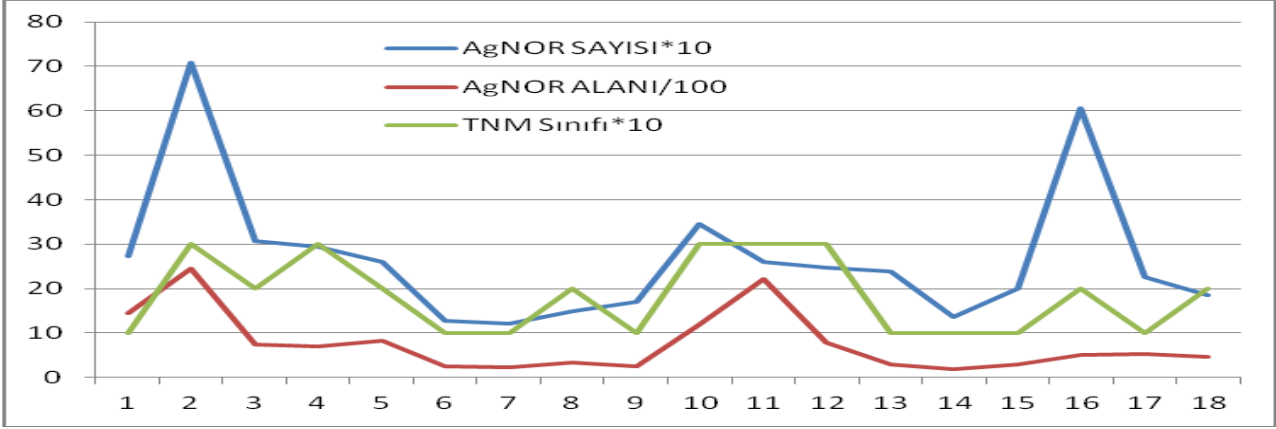
P:İstatistiksel anlamlılık değeri **SS:**Standart Sapma

Tablo 3. Gruplarının, Mann Whitney U testi ile ikili karşılaştırması.

TNM Sınıfı	Hasta Sayısı	AgNOR sayı ortalaması \pm SS	AgNOR alan ortalaması \pm SS
T1b	8	1.8 \pm 0,6	435.7 \pm .422.2
T1c	5	3.1 \pm 1.8	574.9 \pm 203.5
P		0,143	0,079
T1c	5	3.1 \pm 1.8	574.9 \pm 203.5
T2	5	3.7 \pm 1.9	1467.1 \pm 814.9
P		0,402	0,047

T1b	8	1.8±0,6	435.7±422.2
T2	5	3.7±1.9	1467.1±814.9
P		0,008	0,013

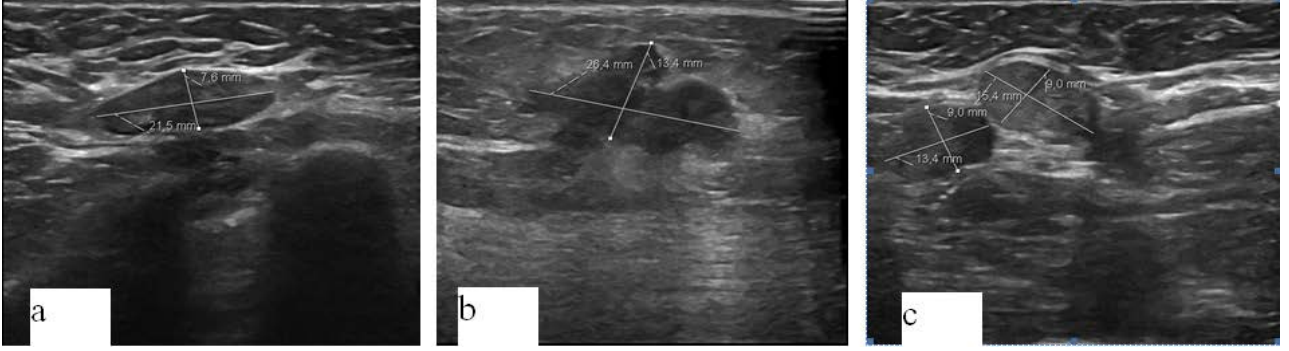
P:İstatistiksel anlamlılık değeri **SS:**Standart Sapma



Şekil 2 . Tümör çapı ile AgNOR sayı ve alan ortalamaları arasındaki ilişki

Yukarıdaki grafikler çizilirken sayısal değerler (Sayısal değeri 1-3 arasında değişen TNM değeri ve 1,22-7,08 arasında değişen AgNOR sayı ortalamaları 10 ile çarpılarak genişletilmiş, 1921-24416 arasında değişen AgNOR alan ortalamaları ise 100'e bölünerek daraltılmıştır.) birbirinden uzak olduğu için belirli oranlarda genişletilmiş ya da daraltılmıştır.

Tümör örnekleri:



Resim 1. Tümör örnekleri, a) Çaplarından biri 7,6 mm, diğeri 21,5 olan geoit şeklinde tümör. b) Çaplarından biri 13,4 mm, diğeri 26,4 olan lobüler tümör. c) Çaplarından biri 9 mm, birinin diğeri 13,4 diğeri 15,4 olan iki tümör.