

**Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Medicine**



**Study the Frequency of Different Endometrial Lesions
and the Expression of Ki67 in Cases of Abnormal
Uterine Bleeding in Nineveh Province**

A thesis submitted

By:

Sura Atallah Mahmoud Maree Al-Nuaimy
BVMs

To

The council of the College of Medicine
University of Mosul

In partial fulfillment of the requirements for the degree of
Master of Science in
Anatomy

Supervised By

Assist. Prof. Dr. Luma Ibrahim Khalel Ahmad Al-Allaf
MBChB, MSc, PhD (Anatomy)

Lect. Dr. Zahraa Marwan Shaban Mohammed Al-Omar
MBChB, MSc, PhD (Pathology)

2021 A.D.

1443 A.H

Abstract

Background: Endometrial biopsy makes a main part of the workloads in many histopathology laboratories. The most frequent indication is abnormal uterine bleeding (AUB).

Despite the rising incidence and corresponding increase in deaths from endometrial cancer, there is a noticeable lack of research into new prevention and treatment strategies. Ki67 has become an excellent marker because a higher proliferation rate is one of the characteristics of cancer cells.

Aim of study: To describe the various findings in women presented with abnormal uterine bleeding, and clarify the expression of Ki67 in the endometrium of women suffering from AUB in Nineveh Province and to correlate its expression with the histological picture.

Materials and Methods: This is a descriptive (cross sectional) study that enrolled analysis of data of 188 females who presented with history of AUB and who underwent an elective D&C or hysterectomy after admission in Al- Batool, Al- Khansaa, and Al-Salam Teaching Hospitals, Al-Rabeeh, and Al-Zahrawy Private Hospitals, Nineveh Province, Northern Iraq, during a period of one year.

After obtaining the ethical approval from Ethical Committee of Medical Researches of Collage of Medicine, University of Mosul, categorization of cases was done according to their age into: Reproductive (18-40 years), perimenopausal (41-50 years) and postmenopausal (> 50 years). Then specimens fixed in 10% formalin and prepared for microscopic examination.

Selected 51 blocks for immunohistochemical staining. At Unit of Immunohistochemistry in Vin Hospital-Duhok-North of Iraq, using Ki67 as a primary antibody and poly HRP as a secondary kit.



The collected data was recorded using a spreadsheet program to be analyzed as $P \leq 0.05$ was considered as significant.

Results: The microscopic evaluation were classified as follows: endometrial stages, inflammatory conditions, pre-neoplastic condition includes endometrial hyperplasia and malignancies.

The present work revealed that 79(42%) out of 188 females were at perimenopausal period and 69 (36.7%) in postmenopausal period.

The proliferative phase was the commonest pattern and accounted for 58 (30.9%) out of 188 females. Features of endometrial hyperplasia without atypia in sections of 40(21.3%). Sections of 26(13.8%) out of 188 cases exhibited features of endometrial polyp, while 21(11.2%) cases of endometrial atrophy and sections of 14(7.5%) out of 188 females were diagnosed as carcinoma.

This study showed that 23(45%) of the 51 cases were more than 50 years old.

The highest mean of percentage of Ki67 expression was in sections of proliferative endometrium.

In fact, sections of 3(6%) cases out of 23 cases of postmenopausal age group which exhibited a percentage of Ki67 expression from 76% to 100%, while sections of 3 cases showed percentage from 26% to 50%.

Further, 12/28 showed an intensity of staining score of 2 were aged <50 years, while 3 cases score 3 of aged <50 years. 5/23 which showed an intensity of staining score of 2 were aged >50 years, while 2 cases score 3 of aged > 50 years.

The current study showed that 11/16 cases of benign conditions presented with percentage of Ki67 expression of <25%, while 14/15 cases of endometrial hyperplasia. In contrary, 8/20 cases of endometrial carcinoma showed Ki67 expression of >25%.



About 9/15 cases of endometrial hyperplasia showed the intensity of Ki67 of 1, as well as in cases of endometrial carcinoma, while 5/15 cases showed intensity of 2 in sections of hyperplasia and in 6/20 cases of endometrial carcinoma.

Further, the intensity of Ki67 immunostaining of 3 was shown in 4 cases of endometrial carcinoma. According to the grade of endometrial carcinoma, sections of 2/5 cases of grade one showed the percentage of Ki67 expression of more than 15%, while 5 out of 10 cases of grade 2 and 3 out of 5 cases of grade 3.

Conclusions: Abnormal uterine bleeding is more common in perimenopausal age group (42%).

The most common histological findings in reproductive age group is dysfunctional uterine bleeding while in perimenopausal age group is endometrial hyperplasia, but in postmenopausal age group are endometrial hyperplasia and carcinoma.

The highest mean percentage of Ki67 expression was in sections of proliferative endometrium, followed by sections of polyp and then sections of endometrial carcinoma.

No significant differences between the expression of the Ki67 and two subtypes of endometrial hyperplasia.

Significant difference was shown between the expression of the Ki67 in sections of proliferative phase and those of endometrial hyperplasia, and between the expression of the Ki67 in sections of endometrial hyperplasia and those of endometrial carcinoma and also shown significant association between expression of the Ki67 and poor tumor characteristics.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية طب الموصل

دراسة تكرار مختلف افات بطانة الرحم وابانة Ki67 في حالات النزف الرحمي الغير طبيعي في محافظة نينوى

رسالة تقدمت بها

سرى عطاالله محمود مرعي النعيمي
بكالوريوس طب وجراحة بيطرية

الى
مجلس كلية الطب في جامعة الموصل
وهي جزء من نيل شهادة الماجستير
في
علم التشريح

باشراف

الأستاذ المساعد الدكتورة لى إبراهيم خليل احمد العلاف
بكالوريوس طب وجراحة عامة / ماجستير تشريح / دكتوراه تشريح

المدرس الدكتورة زهراء مروان شعبان محمد العمر
بكالوريوس طب وجراحة عامة / ماجستير امراض / دكتوراه وراثه طبية

الخلاصة

الخلفية: ان الخزعة المأخوذة من بطانة الرحم تعتبر من الاجزاء الرئيسية في عمل الكثير من مختبرات الفحص النسيجي، وأكثر الاسباب لعملها شيوعا هو النزف الرحمي الغير منتظم. بالرغم من ارتفاع حدوث سرطان بطانة الرحم وزيادة الوفيات من جراه، هناك نقص ملحوظ للبحوث في ايجاد استراتيجيات الوقاية والعلاج منه. أصبح **Ki67** مؤشر ممتاز كون معدل الانقسام العالي هو أحد خصائص الخلايا السرطانية.

هدف الدراسة: وصف النتائج المختلفة لدى النسوة اللواتي يعانين من النزيف الرحمي الغير طبيعي وتوضيح التعبير عن **Ki67** في بطانة الرحم للنسوة اللواتي يعانين من النزيف الرحمي الغير طبيعي في محافظة نينوى وربط تعبيره بالصورة النسيجية.

المواد وطرائق العمل: هذه الدراسة هي دراسة وصفية (مقطعية) تضمنت تحليل بيانات ١٨٨ أنثى والتي جاءت بتاريخ حدوث النزف الرحمي الغير طبيعي وخضعت لعملية كحت وتوسيع او استئصال الرحم بعد ادخالها الى بضع مستشفيات وهي مستشفى البتول التعليمي، مستشفى الخنساء التعليمي، مستشفى السلام التعليمي، مستشفى الربيع الخاص، مستشفى الزهراوي الخاص في مدينة الموصل شمال العراق خلال عام واحد. بعد استحصال موافقة لجنة الاخلاقيات الطبية في كلية الطب، جامعة الموصل تم تقسيم النسوة الى ٣ مجاميع حسب العمر وهي: مجموعة عمر الانجاب (١٨-٤٠) سنة، مجموعة عمر ما حول سن الياس (٤١-٥٠)، ومجموعة عمر بعد سن الياس. ثم تم تثبيت العينات في الفورمالين (تركيز ١٠٪) وتحضيرها للفحص المجهرى.

تم اختيار ٥١ حالة اخذت البلوكات التابعة لها لإخضاعها للفحص والصبغ النسيجي المناعي الكيميائي في مستشفى فين بمحافظة دهوك / العراق وباستعمال **Ki67** كأجسام مضادة اولية واستعمال **HRP** كـ **Ki** ثانوي. تم تسجيل البيانات التي تم جمعها باستخدام برنامج جدولة البيانات ليتم تحليلها حيث اعتبرت $p \leq 0.05$ معنوية.

النتائج: تم تقسيم نتائج التقييم بالمجهر الى الاتي: مراحل بطانة الرحم، الحالات الالتهابية، حالات ما قبل الورم وتشمل فرط تنسج خلايا بطانة الرحم والحالات السرطانية.

أظهر العمل الحالي أن ٧٩ (٤٢٪) من أصل ١٨٨ أنثى كن في فترة ما حول سن الياس و٦٩ (٣٦,٧٪) في فترة بعد سن الياس.

كانت المرحلة التكاثرية هي النمط الأكثر شيوعًا وتمثل ٥٨ (٣٠,٩٪) من أصل ١٨٨ أنثى. بينما فرط تنسج خلايا بطانة الرحم الانمطية في ٤٠ (٢١,٣٪) حالة. وأظهرت ٢٦ (١٣,٨٪) حالة من

أصل ١٨٨ حال وجود ورم في بطانة الرحم، بينما تم تشخيص ٢١ (٢، ١١٪) حالة كسلانل بطانية رحمية و ١٤ (٧، ٥٪) من أصل ١٨٨ أنثى على أنها سرطان بطانة الرحم. أظهرت هذه الدراسة أن ٢٣ (٤٥٪) من أصل ٥١ حالة تزيد أعمارهم عن ٥٠ عامًا. كان أعلى متوسط للنسبة المئوية لتعبير **Ki67** في حالات بطانة الرحم التكاثرية. في الواقع، أظهرت ٣ (٦٪) حالات من أصل ٢٣ حالة من الفئة العمرية بعد سن اليأس نسبة تعبير **Ki67** من ٧٦٪ إلى ١٠٠٪، بينما أظهرت ٣ حالات نسبة من ٢٦٪ إلى ٥٠٪. علاوة على ذلك، أظهر ١٢ من ٢٨ عمق للصبغة=٢ كان عمرهم أقل من ٥٠ عامًا، بينما سجلت ٣ حالات عمق للصبغة=٣ من الذين تقل أعمارهم عن ٥٠ عامًا. ٥ حالات من ٢٣ أظهروا عمق للصبغة=٢ كانت أعمارهم أكبر من ٥٠ عامًا، في حين سجلت حالتان عمق للصبغة=٣ كانت أعمارهم < ٥٠ عامًا.

أظهرت الدراسة الحالية أن ١١ من ١٦ حالة من الحالات الحميدة أظهرت نسبة تعبير **Ki67** أقل من ٢٥٪، بينما ١٤ من ١٥ حالة لفرط تنسج بطانة الرحم. على العكس من ذلك، أظهرت ٨ من ٢٠ حالة من حالات سرطان بطانة الرحم تعبير **Ki67** أكثر من ٢٥٪. حوالي ٩ حالات من ١٥ اظهروا عمق للصبغة=١ لحالات فرط تنسج بطانة الرحم، وكذلك في حالات سرطان بطانة الرحم، بينما أظهرت ٥ حالات من ١٥ عمق للصبغة=٢ في حالات فرط التنسج و ٦ من ٢٠ في حالات سرطان بطانة الرحم. علاوة على ذلك، ٤ حالات من سرطان بطانة الرحم اظهروا عمق للصبغة=٣. وفقًا لدرجة سرطان بطانة الرحم، أظهرت حالتين من ٥ حالات من الدرجة الأولى نسبة تعبير **Ki67** بأكثر من ١٥٪، بينما أظهرت ٥ من أصل ١٠ حالات من الدرجة الثانية و ٣ من أصل ٥ حالات من الدرجة الثالثة.

الاستنتاجات: نزيف الرحم غير الطبيعي أكثر شيوعًا في الفئة العمرية قبل سن اليأس (٤٢٪). النتائج النسيجية الأكثر شيوعًا في فئة العمر الإيجابي هي نزيف الرحم المختل وظيفيًا بينما في المجموعة العمرية قبل سن اليأس هو فرط تنسج بطانة الرحم، ولكن في الفئة العمرية بعد سن اليأس هما فرط تنسج بطانة الرحم والسرطان.

كانت أعلى نسبة مئوية لتعبير **Ki67** في حالات بطانة الرحم التكاثرية، تليها حالات من الزوائد اللحمية ثم حالات سرطان بطانة الرحم.

لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين التعبير عن **Ki67** ونوعين نوعي فرط تنسج بطانة الرحم. ظهر اختلاف كبير بين التعبير عن **Ki67** في حالات الطور التكاثري وتلك الخاصة بفرط تنسج بطانة الرحم، وبين التعبير عن **Ki67** في حالات فرط تنسج بطانة الرحم وتلك الخاصة بسرطان بطانة الرحم، كما أظهر ارتباطًا كبيرًا بين التعبير عن **Ki67** وخصائص الورم السيئة.