

PROSTAT İNCE İĞNE ASPIRASYON SİTOLOJİSİNDE AgNOR TEKNİĞİNİN DEĞERİ

Uz.Dr. Rengin AHISKALI (*), Dr. Ahmet ZORLU (*), Dr. Funda EREN (*),
Ecz. Gülsün EKİCİOĞLU (*), Prof. Dr. Sevgi KÜLLÜ (*)

ÖZET: Otuz nodüler hiperplazi ve 30 prostat kansinomu olgusunun ince iğne aspirasyon sitolojisi ve tru-cut iğne biyopsisi preparatları soldurularak AgNOR tekniği uygulanmıştır. Benign ve malign örneklerin AgNOR sayılarında tüm gözlemciler için anlamlı farklılık saptanmıştır. Sayıların AgNOR şekil ve boyutları ile birlikte değerlendirilmesi ile AgNOR tekniğinin sitolojide ayırıcı tanı için değerli bir yol gösterici yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELER: İnce iğne aspirasyonu, prostat, karsinom, AgNOR

SUMMARY: AgNOR technique was applied to destained tru cut biopsy and fine needle aspiration cytology specimens of 30 cases of nodular hyperplasia and 30 cases of prostatic carcinoma. AgNOR counts of benign and malignant samples were significantly different for all observers. Evaluating AgNOR size and shape together with counts can establish AgNOR technique as a valuable guide in cytologic diagnosis.

KEY WORDS: fine needle aspiration, prostate, carcinoma, AgNOR

GİRİŞ

Prostat kansinomu saptanmasında ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) kullanımının yaygınlaşması ile sitolojik preparatlarda ayırıcı tanı için yardımcı tekniklere gereksinim duyulmaktadır (1). Gümüş boyanan "Nucleolar Organizer Region" asosiy proteinlerin (AgNOR) sayı ve dağılımlarının prostat dokusunda benign / malign ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (2-5). Çalışmamız AgNOR tekniğinin prostat İİAS'de ayırıcılığına değerini saptamak amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hem yayma hem dokuda aynı tanıyı almış prostat İİAS ve tru-cut biyopsisi olan 30 prostat kansinomu ve 30 nodüler hiperplaziden oluşan toplam 60 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Karsinom olgularında total Gleason skorları şöyledir: 2 olgu 3, 6 olgu 5, 3 olgu 6, 4 olgu 7, 6 olgu 8, 7 olgu 9, 2 olgu 10.

Yaymalar ve doku kesitleri ksilen içinde lamelleri ayrıldıktan sonra alkollerden geçirilmiş, 3:1 etanolasetik asit solusyonunda 30 dakika soldurma ve postfiksasyon uygulandıktan sonra %1'lik formik asitte 2g/dl jelatin çözeltisinden 2 damla, gümüş nitratın 50 g/dl solusyonundan dört damla damlatılarak lamel kapatılmış, yaymalar 10-15 dak, doku kesitleri 30-45 dakika, karanlıkta boyanmıştır (6).

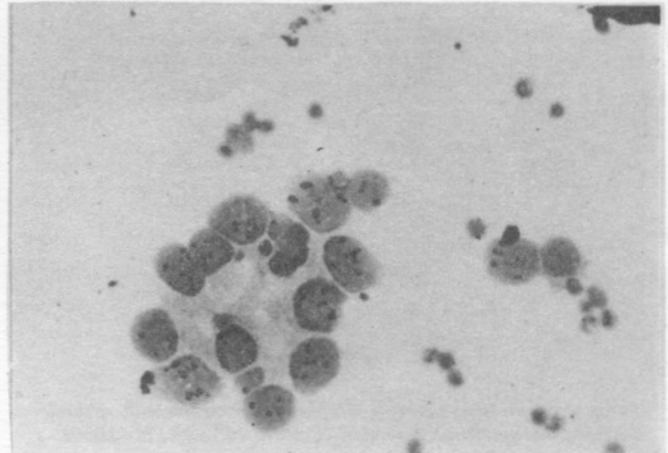
Yayma ve dokular kodlanmış ve sayımlar tanıdan habersiz uygulanmıştır. Yaymalarda 1. (FE) ve 2. (AZ) gözlemci, doku kesitlerinde 3. (RA) gözlemci tarafından Howat ve ark. önerdiği yöntemle sayımlar yapılmıştır (7). Yaymalarda en yüksek sayıda AgNOR değeri veren alanlar işaretlenmiş, her iki gözlemci aynı alanlarda 60 hücrede sayım yapmışlardır. yaymalar yeniden kodlanmış, her üç gözlemci yalnızca AgNOR şekil ve dağılımına bakarak malignite ayırımını değerlendirmişlerdir.

Morfolojik kriter olarak AgNOR kümelerinin boyutlarının büyüklüğü, şekil düzensizliği, AgNOR'ların dispersiyonu kullanılmıştır. (Resim 1). Benign-malign olguların AgNOR sayımlarının karşılaştırılmasında Student's t testi, iki gözlemcinin sayımlarının karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, doku yayma sonuçlarının karşılaştırılma-

sında korrelasyon matrisi kullanılmıştır. Duyarlık ve özgüllük hesaplanmasında her gözlemci için değişen medyan değerler sınır olarak alınmıştır.

SONUÇLAR

Yaymalarda iki gözlemcinin sayımları arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0.000001$) (tablo 1). Yaymalarda ve dokuda AgNOR sayımları arasında orta kuvvette korrelasyon bulunmuştur: 1. gözlemci-2. gözlemci (yayma/yayma) $r = 0.67$, 1. gözlemci-3. gözlemci (yayma/doku) $r = 0.67$, 2. gözlemci-3. gözlemci (yayma/doku) $r = 0.51$. Tüm gözlemciler için benign-malign grupların AgNOR sayımlarında anlamlı farklılık izlenmiştir (Tablo 1). Ancak tüm sayımlarda benign-malign grupların AgNOR sayı dağılımları çakışmaktadır. AgNOR sayımları, gözlemcilerin medyan değerlerine göre bölündüğünde malignite tanısında tüm sayımların duyarlık ve özgüllüğünün düşük olduğu görülmüştür (Tablo 2). Morfolojik değerlendirmede ise gözlemciler arasında belirgin farklılık izlenmiştir. Morfolojik ayırımın duyarlılığı ve özgüllüğü, mikroskopide deneyimli olan 3. gözlemciden az deneyimli (1.) ve deneyimsiz (2.) gözlemciye gidildikçe azalmaktadır.



Resim 1: Yüksek grade'li prostat kansinomu olgusuna ait İİAS. Çok sayıda düzensiz AgNOR kümeleri ve dağınık AgNOR'lar (AgNOR tekniği x800)

* Marmara Ü.T.F.Patoloji Anabilim Dalı

TABLO 1: NODÜLER HİPERPLAZİ VE KARSİNOM OLGULARINDA ÜÇ GÖZLEMCİNİN AgNOR SAYIM ORTALAMALARI (ARİTMETİK ORTALAMA ± STANDART DEVIASYON)

	Nodüler Hiperplazi	Prostat Karsinomu	p (Student's t test)
1. gözlemci	1.73 ± 0.24	2.26 ± 0.57	p<0.00001
2. gözlemci	2.20 ± 0.23	2.75 ± 0.9	p<0.00002
3. gözlemci	1.80 ± 0.28	2.66 ± 0.79	p<0.0000005

yısal değerlendirmeye üstün olduğunu düşündürmektedir. Bu değerlendirme sayıma göre çok daha az yorucu ve az zaman alıcıdır. Yayma preparatlarda intranükleer tüm AgNOR'ların görülebilmesi de bu değerlendirmenin güvenilirliğinde rol oynayabilir. Uygulama kolaylığını, özellikle şekil ve boyutların sayımlarla birlikte değerlendirilmesi ile artan güvenilirliğini gözönüne

TABLO 2: ÜÇ GÖZLEMCİNİN AgNOR SAYISAL VE MORFOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

	medyan	SAYISAL duyarlılık	DEĞERLENDİRME özgüllük	(+) kestirim değeri	(-) kestirim değeri	MORFOLOJİK duyarlılık	DEĞERLENDİRME özgüllük	(+) kestirim değeri	(-) kestirim değeri
1. gözlemci (yayma/yayma)	1.9	% 83	% 73	% 76	% 81	% 53	% 83	% 76	% 64
2. gözlemci (yayma/yayma)	2.35	% 73	% 73	% 73	% 73	% 30	% 77	% 63	% 56
3. gözlemci (doku/yayma)	1.97	% 77	% 77	% 77	% 77	% 96	% 80	% 83	% 96

TARTIŞMA

Çeşitli yayınlarda AgNOR tekniği prostatın benign-premalign-malign lezyonların ayırımında kullanılmıştır (2-5,8). Sayımlardaki anlamlı farklılığa rağmen gruplar arası dağılımların çakışmasının AgNOR tekniğinin kullanılabilirliğini kısıtladığı bildirilmiştir (2-5). Çalışmamızda doku ve yaymalarda AgNOR sayımları ile benzer sonuçlar alınmıştır. Gerçek AgNOR sayısının belirlenebilmesi açısından doku kesitlerine oranla yaymaların daha uygun olduğu bilinmektedir (9). Lundgren prostat hücre süspansiyonlarında benign-malign ayırımında AgNOR sayım ve dağılımının değerini vurgulamıştır (4,5). AgNOR tekniğinin İİAS'de kullanımı konusunda denemeler sınırlıdır. Ancak ayırıcı tanıda başarılı sonuçlar alınmıştır (10,11).

Hansen prostat dokusunda AgNOR'ların morfolojik tiplemesinin benign-malign ayırımında yararlı olduğunu belirtmiştir (2). Ancak gümüş boyalı taneciklerin optik rezolüsyon sınırında olması bu tiplemeyi güçleştirmektedir (3). Görüntü analiz sistemleri ile uygulanan AgNOR alan hesaplamaları benign-malign ayırımında sayısal değerlendirmeye oranla daha güvenilir sonuçlar vermiştir (8).

Ancak bu sistemler pahalıdır ve rutinde kullanılmaları güçtür. Çalışmamızda malign hücrelerde AgNOR kümelerinin boyut ve şekillerine, ve AgNOR'ların dispersiyonuna dayanarak yapılan morfolojik değerlendirme gözlemciler arası büyük farklılık göstermiştir.

İki gözlemcinin aynı alanlarda yaptığı sayımlarda da ileri derecede anlamlı farklılık vardır. Lloyd ve ark. da özellikle çok sayıda AgNOR içeren kesitlerde, gözlemciler arası anlamlı farklılık bildirmişlerdir (12). Sonuçlarımız, patoloğun deneyiminin arttığı oranda, morfolojik değerlendirmenin sa-

arak, AgNOR tekniğini prostat İİAS'de ayırıcı tanı için yardımcı bir yöntem olarak öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Koss LG, Woyke S, Schreiber K, Kohlberg W, Freed SZ: Thin-needle aspiration biopsy of the prostate. *Urol. Clin. of North Am.* 1984; 11:237-251.
2. Hansen AB, Ostergard B: Nucleolar organizer regions in hyperplastic and neoplastic prostatic tissue. *Virschows Archiv A Pathol Anat* 1990;417: 9-13.
3. Masai M, Abe K, Akimoto S, Yatani R, Shimazaki J: Argyrophilic nucleolar organizer regions in benign hyperplastic and cancerous human prostates. *Prostate* 1992; 20:1-13.
4. Lundgren R: Cytogenetic studies of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Supl* 1991; 136p: 1-35
5. Mamaeva S, Lundgren R, Elfving P, Limon J, Mandhal N, Mamaev N, Henrikson H, Sverre H, Mitelman F: AgNOR staining in benign hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Prostate* 1992; 18: 155-162.
6. Ploton D, Menager M, Jeanneson P, Himber G, Pigeon F, Adnett JJ: Improvement in the staining and visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer regions at the optical level. *Histochem J.* 1986; 18:5-14.
7. Howat AJ, Giri DD, Cotton DWK, Slater DN: Nucleolar organizer regions in Spitz nevi and malignant melanomas. *Cancer* 1989;63: 474-478.
8. Sesterhenn IA, Becker RL, Avallone FA, Mostofi FK, Lin TH, Davis, Jr CJ: Image analysis of nucleoli and nucleolar organizer regions in prostatic hyperplasia, intraepithelial neoplasia, and prostatic carcinoma 1991; *J Urogen. Pathol.* 1: 61-74.
9. Boldy DAR, Crocker J, Ayres JG: Application of the AgNOR method to cell imprints of lymphoid tissue. *J. Pathol.* 1980; 157: 75-79.
10. Cardillo MR: AgNOR technique in fine-needle aspiration cytology of salivary gland masses. *Acta Cytol.* 1992; 36: 147-151.
11. Mourad WA, Katz RL, Sembera D, Atkinson EN, El-Naggar AK: Two AgNOR counts in fine-needle aspirates of lymphoproliferative disorders compared with acridine orange flow cytometry. *Diagn. Cytopathol.* 1991; 8: 128-134.
12. Lloyd SN, Johnson CP, Brown IL, Kirk D: Nucleolar organizer regions in benign and malignant prostatic disease. *Histopathology* 1992; 18: 449-451.