

PROSTAT ADENOKARSİNOMLARINDA İNCE İĞNE ASPIRASYONLARINDA SİTOLOJİK "GRADING" (1)

Uz. Dr. Fügen AKER (**), Uz. Dr. Kürşat YILDIZ (**), Asistan Dr. Murat ERKAN (***), Doç. Dr. Ümit İNCE (****)

ÖZET: İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), prostat kansinomlarında tarama, tanı, evreleme ve tedavinin izlenmesi amacıyla giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Histolojik "grading" evre ile birlikte prognoz konusunda en önemli iki kriterden biridir. Ancak sitolojik incelemede grading konusundaki çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada bölümümüzde İİAB yanısıra histolojik materyal de elde edilen 26 prostat kansinomu olgusunda, çeşitli parametreler ve Esposti'nin grading sistemi kullanılarak sitolojik grade verilmiş, histolojik materyal Gleason skor ve Mostofi grading sistemleri kullanılarak değerlendirildikten sonra sonuçlar karşılaştırılmıştır. İİAB 17 olguda transrektal digital yolla, 9 olguda ise ultrasonografi (USG) eşliğinde rektal prob yardımı ile yapılmıştır. Gleason skoru dikkate alındığında olguların 16'sında histolojik ve sitolojik grading aynı iken, 9'unda bir grade, bir vakada da iki grade fark görülmektedir. Bu sayılar Mostofi grading sistem için sırasıyla 15, 10 ve 1 dir. Aspirasyon yöntemleri karşılaştırıldığında sitolojik ve histolojik grade arasındaki uyum, transrektal İİAB için %53 iken, USG eşliğinde İİAB yapılan grupta % 77.7'ye yükselmiştir. Sitolojik grading, İİAB ile tanı konulan prostat kansinomlarında prognoz hakkında bir fikir vermekle beraber, özellikle sellüleritenin az olduğu durumlarda ihtiyatla kullanılmalıdır. USG eşliğinde yapılan İİAB'lerdeki yüksek uyum, materyal elde etmede deneyim kazanıldığında sitolojik grade'in histolojik grade yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Prostat kansinomu, sitoloji, grading, İİAB

SUMMARY: Fine needle aspiration biopsy is widely used in prostatic adenocarcinomas for screening diagnosis, staging and monitoring the therapy. Histological grading is one of the most important two criteria for determining the prognosis, but studies about the cytological grading is rather limited. In our study, 26 cases of prostatic carcinoma, which we had histological material besides fine needle aspiration biopsy are reviewed. Cytological grading is determined using Esposti's grading system and various parameters, histological grade is given using Gleason score and Mostofi's grading system. Then these results are compared. Cytological material is obtained by digital rectal examination in 17 cases and with rectal probe by the aid of ultrasonography in 9 cases. Histological and cytological grades were the same in 16 cases when Gleason score is used, while the difference was one grade in 9 cases and two grades in one case. These numbers were 15, 10 and 1 subsequently, when Mostofi's grading system was used. When aspiration methods are compared, the correlation raised to 77.7 % for USG guided FNA, while 53 % for transrectal FNA. Cytological grading can give an idea about the prognosis in prostatic carcinomas diagnosed by FNA, but should be used cautiously especially in hypocellular cases. Higher ratios of the correlation in USG guided FNA, suggests that cytological grading would be replaced for histological grading if experience is improved in obtaining more aspiration material.

KEY WORDS: Prostatic carcinoma, cytology, grading, FNA

GİRİŞ

Prostatta ince iğne aspirasyon biyopsisi yöntemi ilk olarak 1930 yılında Ferguson tarafından ortaya konulmuş. 1956 yılında franzen tarafından geliştirilene dek pek dikkat çekmemiştir. Bugün ise başta Avrupa ve İskandinavya ülke-

leri olmak üzere birçok merkezde rutin olarak uygulanmaktadır. İİAB, anestezi ve hastanın hospitalizasyonu gerektirmeden, barsak temizliği yapılmaksızın şüpheli alanlara birçok kereler uygulanabilmesi, ciddi komplikasyonlara yol açmaması ve 15-30 dakika gibi kısa bir sürede değerlendirilip sonucun bildirilebilmesi gibi şimdi artık yaygın olarak bilinen birçok avantajlara sahiptir (1-8). Bunlara ek olarak sitolojik grade vermek mümkündür (4).

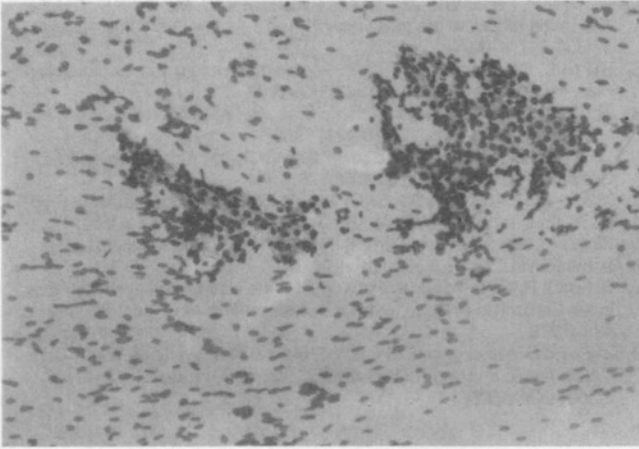
İİAB'nin komplikasyonları çeşitli yayınlarda %1-7 arasında bildirilmiştir (6). Buna karşılık ateş, hematüri, perineal hematoma gibi komplikasyonların oranı, trans perineal iğne biyopsisinde %7-19.5, transrektal iğne biyopsisinde %13-51 oranları arasında rapor edilmiştir (9).

* Bu çalışma 11. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster-bildiri olarak sunulmuştur.

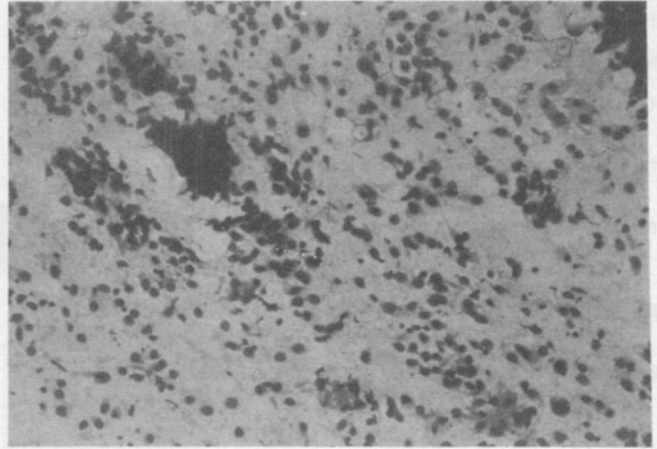
** Uzman, Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

*** Asistan, Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

**** Doçent, Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı



Resim 1 a : Sitolojik grade 1. Hafif derecede polarite kaybı ve periferde "dantela" görünümü (PAP x200).



Resim 2 a : Sitolojik grade 3. Hipersellüler yaymada disbezi gruplar ve çıplak nükleuslu veya izole, atipik, pleomorfik hücreler (PAP x400).

TABLO 1 : PROSTATİK ADENOKARSİNOMA OLGULARIMIZIN SİTOLOJİK VE HİSTOLOJİK GRADELERİ, SONUÇLAR

Olgu no:	Prot no:	Sitolojik grade	Histolojik grade Gleason skor	Mostof grade
1	75/90	II	9 (III)	III
2	3062/90	II	7 (II)	II
3	3062/90	II	8 (III)	III
4	5119/90	III	10 (III)	III
5	7008/90	III	10 (III)	III
6	7009/90	I	8 (III)	I
7	7107/90	II	9 (III)	III
8	7488/90	II	6 (II)	II
9	74/91	I	7 (II)	II
10	364/91	II	5 (II)	II
11	451/91	II	6 (")	II
12	555/91	III	7 (II)	II
13	1010/91	III	7 (II)	I
14	1367/91	II	7 (II)	II
15	2602/91	III	8 (III)	II
16	8324/92	II	7 (II)	II
17	8792/92	III	7 (II)	II
18	6233/93	III	8 (III)	III
19	7045/93	I	5 (II)	I
20	7899/93	II	6 (II)	II
21	8356/93	I	4 (I)	I
22	8497/93	II	6 (II)	II
23	8539/93	III	8 (III)	II
24	1261/94	II	7 (II)	II
25	4388/94	II	8 (III)	III
26	4388/94	II	8 (III)	III

Birçok yazar tarafından çeşitli histolojik ve sitolojik grading sistemler önerilmişse de Gleason'un histolojik ve Esposti'nin sitolojik grading sistemleri en yaygın kabul gören sistemlerdir (4). Yapılan çalışmalarda sitolojik ve histolojik grade arasındaki uyum %32 ile %80 arasında değişmektedir (2, 5, 8, 10, 11).

Biz bu çalışmada 1990-1994 yılları arasında prostat kansinomu tanısı almış 26 vakaya ait İİAB ve tru-cut biyopsi materyallerinde Gleason kombine grade ve Mostofi grading sistemi ile Esposti'nin sitolojik grading sistemleri arasındaki korelasyonu değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızdaki 26 hasta klinik bulgular ve fizik muayene ile prostat kansinomu ön tanısı alan hastalar olup yaş ortalaması 72'dir. İİAB ve tru-cut biyopsi öncesi hastalara profilaktik antibiyotik uygulanmadı, rektum hazırlığı ve anestezi yapılmadı. Ancak bazı riskli hastalarda tru-cut biyopsi öncesi bir ampul Co-Trimaksazol İM uygulanarak profilaksi yapıldı. 1990-93 yılları arasında İİAB için 22 G'lik, 90 mm. lik mandrenle tek kullanımlık spinal iğneler kullanıldı. Özel bir iğne veya iğne klavuzuna gerek duyulmadı. Şüpheli olarak palpe edilen alanlardan birkaç kez tekrarlanarak materyal elde edildi. 1993-94 yılları arasında ise İİAB USG (Hitachi EUB-450) eşliğinde rektal prob (EUP-V33) kullanılarak uygulandı. Elde edilen materyal Toluidin mavisi ile boyanarak mikroskop altında incelendi, yeterli materyal elde edilene kadar işlem birkaç kez tekrarlandı. Hazırlanan lamalar %95'lik alkolle tespit edilerek Papanicolaou yöntemiyle boyandı.

Tru-cut biyopsi sırasında şüpheli alanlardan bir veya birkaç kez örnekleme yapıp, %95'lik alkolle tespit edilerek standart doku takibi sonucunda parafin bloklardan hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyandı.

İİAB materyalleri, biyopsilerden bağımsız olarak sellürite, anormal hücre oranı, dishezyon, anizonükleozis, nükleer membran düzensizliği, makronükleol, mikroasini formasyonu, izole hücreler, çıplak nükleus, pleomorfizm ve çekirdek/sitoplazma oranı gibi sitolojik parametreler dikkate alınarak değerlendirildi. Olgular iyi, orta ve kötü diferansiye olarak üç grupta toplandı. Esposti'nin önerdiği bu grading sisteminde (4): iyi diferansiye adenokarsinom, izole hücrelerin azlığı nükleer pleomorfizmin orta derecede olması, nükleolün belirgin olmaması, mikroasiner yapıların sitolojik tabloya hakim olması gibi özelliklerle tanımlanırken (Resim 1). Orta derecede diferansiye adenokarsinomlarda sellüler ve nükleer atipi artmakta, nükleol belirginleşmeye başlamakta ve daha az sayıda mikroasiner yapı izlenmektedir. Kötü diferansiye adenokarsinomlarda ise malignitenin bütün sitolojik özellikleri rahatlıkla izlenmektedir. Bu grupta hücreler daha disheziv karakterdedir. İzole hücreler sitolojik tabloya hakim olurken makronükleol belirginleşmekte çekirdek membran düzensizliği ve pleomorfizm dikkat çekmektedir (Resim 2)

**TABLO 2 : SİTOLOJİK GRADE İLE
HİSTOLOJİK GRADE ARASINDAKİ UYUMUN
KULLANILAN HİSTOLOJİK GRADE YÖNTEMLERİNE
GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

<u>Gleason skor</u>					<u>Mostofi grade</u>				
i	n=26	I	II	III	i	n=26	I	II	III
i	I	<u>1</u>	2	1	i	I	<u>2</u>	2	-
A	II	-	<u>10</u>	4	A	II	-	<u>10</u>	4
B	III	-	3	<u>5</u>	B	III	1	4	<u>3</u>

16 olguda tam uyum (%61.5)

15 olguda tam uyum (%57.6)

Tru-cut iğne biyopsileri ise Gleason kombine grade ve Mostofi grading sistemlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Gleason skoru 2-3-4 olanlar Grade 1 (iyi diferansiye), skoru 5-6-7 olanlar Grade 2 (Orta derecede diferansiye), skoru 8-9-10 olanlar ise Grade 3 (Kötü diferansiye) olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR

İncelenen 26 olguya ait sitolojik ve histolojik grading sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre Esposti sitolojik grading sistemi ile varılan sonuçlar Gleason skor ile belirlenen histolojik grade ile karşılaştırıldığında 16 olguda (%61.5) uyum gösterdiği, 9 olguda (%34.6) bir grade, olgulardan birinde (% 3.8) ise iki grade fark bulunduğu görüldü (Tablo 2). Yedi olguda sitolojik olarak daha düşük, üç olguda ise daha yüksek grade verildiği ortaya çıktı.

Aynı sitolojik değerler. Mostofi sistemine göre verilen histolojik grade ile karşılaştırıldığında 15 olguda (%57.6) tam uyum gösterdiği, 10 olguda (%38.4) bir grade, bir olguda ise (% 3.8) iki grade fark bulunduğu görüldü (tablo 2).

1990-1993 arasında İİAB uygulanan 17 olguda sitolojik ve histolojik uyum, 1993-1994 yılları arasındaki 9 olgu ile karşılaştırıldığında sırasıyla %53 ve %77.7 olarak bulundu. Aradaki fark, 1993 yılından sonra USG eşliğinde rektal prob ile uygulanan İİAB'lerindeki kalitatif ve kantitatif olarak yeterli materyal elde edilmesi ile açıklandı.

TARTIŞMA

Prostat kanserinde prognoz, evre ve grade ile yakından ilişkilidir. Grade; tedaviye yanıt, sağkalım oranı, hastalığın lokal yayılımı, lenf nod ve kemik metastazı insidansı ve tümörün enzim aktivitesi ile yakından ilişkilidir (7).

İİAB yöntemiyle tanı konulan adenokarsinom olgularında sitolojik grading çalışmaları ilk olarak Esposti tarafından ortaya konulmuş, Ekman, Lin, Faul ve arkadaşları da değişik grading sistemleri oluşturmaya çalışmışlardır (4, 8). Bugün için en yaygın kabul gören sistem, Esposti grading sistemidir. Esposti'nin 469 olguda yaptığı çalışmada sitolojik olarak iyi diferansiye kansinomların çoğu gland içinde sınırlı iken (Stage 2); kötü diferansiye tümörlerin %90'ı ekstrakapsüler yayılım göstermekte, uzak metastaz yapmaktadır. Kötü diferansiye kansinomlarda uzak metastaz insidansı, iyi ve orta diferansiye kansinomlarla karşılaştırıldığında üç kez daha yüksektir. Hormonal tedaviye iyi diferansiye tümörlerin çoğu yanıt verirken kötü diferansiye grupta yanıt çok düşüktü. Esposti'nin bu çalışmasında 5 yıllık bir gözlemden sonra sağkalım oranları arasında yüksek korelasyon gösterilmesi, sitolojik grade ile prognoz ilişkisinin sorgulanmasına en iyi

yanıt vermiştir (4). Faul ve arkadaşlarının Esposti'ninkine benzer çalışmasının sonuçları da bunu desteklemektedir (7).

Sitolojik grading sırasında karşılaşılan en büyük güçlük, iyi diferansiye kansinomların glandüler hiperplaziden ayırımı. Çalışmaların çoğunda yanlış negatif ve şüpheli tanılarının büyük çoğunluğunu bu grup oluşturmaktadır. Sellülarite, mikroasini formasyonu, nükleer boyut ve şekildeki hafif değişiklikler, dishezyon ve kümeler içinde hücre nükleuslarının üstüste binmesi gibi özellikler ayırmada önemli kriterlerdir. Aynı şekilde displazinin ayırımı da güçlük yaratmaktadır.

Çalışmamızda İİAB ve iğne biyopsisinde prostatik adenokarsinom tanısı koyduğumuz 26 olguda, Esposti grading sistemine göre verdiğimiz sitolojik grade'lerle Gleason skor ve Mostofi grading sistemi ile verdiğimiz histolojik grade'leri karşılaştırdığımızda, tam uyumun sırası ile %61.5 ve %57.6 olduğunu bulduk. Gleason'a göre 7 vakada histolojik grade'den bir derece daha düşük grade verilirken 3 vakada ise bir derece daha yüksek grade verilmiştir. Literatüre bakıldığında Yatani ve arkadaşlarının çalışmasında bulgular Mostofi grading kullanılarak karşılaştırılmış, grade'ler arasında %76.7 oranında tam uyum bulunmuştur (1). Bu oran Zattoni ve arkadaşlarının çalışmasında %85.8'e yükselmektedir (2). Esposti, Piaton ve Ekman'ın değerleri ise sırasıyla %88.9, %75 ve %70.6'dır (1, 4, 12). Diğer çalışmaların ortalama verileri de bir başka makalede % 69 ile %88 arasındaki değerlerde özetlenmiştir (5). Narayan ve arkadaşları ise, bu oranın %40'ın üzerine çıkamayacağını iddia etmekte, kötü diferansiye kansinomlar dışında İİAB'nin grade'lerde değersiz olduğunu vurgulamaktadır (12).

Çalışmaların bazılarında sitolojik grade histolojik grade'den daha düşük olarak bildirilmiştir (5). Narayan ve arkadaşları ise, bu oranın %40'ın üzerine çıkamayacağını iddia etmekte, kötü diferansiye kansinomlar dışında İİAB'nin grade'lerde değersiz olduğunu vurgulamaktadır (12).

Çalışmaların bazılarında sitolojik grade histolojik grade'den daha düşük olarak bildirilmiştir (5). Grade'ler arasındaki uyuşmazlığın nedeni farklı alanlardan örneklemeye yapılmasına bağlayan yazarlar, İİAB'nin daha geniş alanı örneklediği için gerçek grade'e yakın değerler ortaya koyması gerektiğini iddia etmektedir (3). Bizim çalışmamızda da Gleason skoru ile karşılaştırıldığında 7 olguda sitoloji ile daha düşük grade verilmiştir.

Sitolojik-histolojik grade uyumu dışında, belki de daha ötesinde tartışılması gereken diğer bir konu, tru-cut veya TUR materyalinde belirlenen grade ile radikal prostatektomi spesimenindeki gerçek grade arasındaki uyumdur. Bir çalışmada tru-cut biyopsi ile radikal prostatektomi karşılaştırıldığında % 45 vakada düşük grade verildiği görülmüştür. Haggman ve arkadaşları ise sınırlı tümör örneklemesi yaptıkları 43 olgulu bir seri ile tümünü örnekledikleri 48 olgulu bir diğer seriden oluşan 91 radikal prostatektomi spesimenindeki grade'i preoperatif tanı amacıyla uygulanan İİAB, tru-cut ve TUR ile karşılaştırdıklarında seriler için oranları sırası ile %48 ve %67 olarak bildirmişlerdir (11). İki seri arasındaki anlamlı fark, prostatik adenokarsinomların multifokalitesi veya tümörün farklı alanlarda farklı Grade sahibi olmasıyla açıklanabileceği gibi, sitolojide doğru grade'e ulaşmada tekrarlanan İİAB ile farklı alanları örneklemenin önemi de göstermektedir.

Klinisyenin yöntemi uygulamada ve sonuçta uygun materyal elde etmedeki başarısı ve sitologun materyali yorumlamada yeterli deneyimi ile yetersiz spesmenlerin oranının %5 ten daha aza ineceği ve iyi diferansiye kansinomlarda ayırıcı tanının kolayca yapılabileceği belirtilmektedir (2, 8, 12). Mohler ve arkadaşları ise prostat İİAB'nin doğru yorumlanabilmesi için en az bir yıllık deneyimin gerekli olduğunu vurgulamaktadırlar (9). Çalışmamızda da 1993 yılın-

dan itibaren deneyimli radyologlar tarafından USG eşliğinde rektal prob ile yapılan İİAB'nin tanı değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, 9 olgudan 8'inde grade'ler arasında tam uyum sağlanmıştır. Bu yöntemle elde edilen sitolojik materyal kalitatif ve kantitatif olarak yeterlidir. Grade'lemeye kullanılan sitolojik parametreler bu durumda kolaylıkla uygulanabilmiştir.

Sonuç olarak, prostat dokusunda İİAB Tekniği, "Core" biyopsiye göre birçok üstünlüğü olan bir yöntem olmakla birlikte sellülaritenin az olduğu durumlarda ihtiyatla kullanılmalıdır. US eşliğinde yapılan İİAB'lerdeki yüksek kalitede sitolojik materyal, sitoloğun deneyimi ile birleştirildiğinde doğru tanı ve grade'e ulaşılabilir. Bu nedenle sitolojik materyal grading çabası, yetersiz bir egzersiz değildir. Hepsinden önemlisi, verilen grade'in doğruluğunu, hastaların uzun dönem takipleri sırasındaki prognozları gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Yatani R, Shiraishi T, Soga T, et al.: Reliability of Cytological Grading of Prostatic Carcinoma Compared with Histological Grading. *Path Res Pract* 180: 68-73.
2. Zattoni F, Pagno F, Rebutti A, et al.: Transrectal Thin-needle Aspiration Biopsy of Prostate; Four years experience. *Urothology* 22:69-72, 1983.
3. Skoog L, Tani ME, Lowhagen T: *Comprehensive Cytopathology* (Ed. bibbo M.) W.B. Saunders Company. Philadelphia 1991, s.806-827.
4. Esposti LP: Cytologic Malignancy Grading of Prostatic Carcinoma by Transrectal Aspiration Biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 5:199-209, 1971
5. Layfield JL, Mukamel E, Hilborne HL, et al.: Cytological Grading of Prostatic Aspiration Biopsy: A Comparison with the Gleason Grading System. *J Urol* 138:798-800, 1987.
6. Kline ST, *Guides to Clinical Aspiration Biopsy Protate*, First Edition. IGA-KU-SHOIN Ltd. Tokyo 1985, s. 1-186.
7. Linsk AJ, Franzen S: *Clinical Aspiration Cytology* (Ed. Linsk AJ. Franzen S) Second Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1989, s. 283-304.
8. Dejtter WS, Constantinople LN, Bresette EJ, et al.: Cytologic Diagnosis of Prostatic Carcinoma by Fine-needle Aspiration Biopsy. *Urothology* 31:255-259, 1988.
9. Mohler LJ, Erozan SY, Walsh CP, et al.: Fine-needle Core and Aspiration Biopsy Cancer 63:1846-1855, 1989
10. Platon E: Cytology in the Positive Diagnosis and Grading of Prostatic Cancers: which indications do remain at the time of automatic biopsies and endorectal echography? *Bull Cancer Paris* 79 (1): 67-80, 1992.
11. Haggman M, Norberg M, de la Torre M et al.: Characterization of Localized Prostatic Cancer: distribution, grading and PT-staging in radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol* 27 (1):7-13,1993.
12. Narayan P, Jajodia P, Stein R, et al.: A Comparison of Fine-needle Aspiration and Core Biopsy in Diagnosis and Preoperative Grading of Prostatic Cancer. *J Urol* 141:560-563, 1989.