

FOLLİKÜLER LENFOMALARIN FOLLİKÜLER HİPERPLAZİLERDEN AYRIMINDA Ag-NOR YÖNTEMİNİN DEĞERİ*

Dr. Hayrettin YEKELER (**), Dr. M.Reşat ÖZERCAN (**), Dr. A.Zühal YUMBUL (**), Dr. Mehmet AĞAN (***)
Dr. Nezahat YILDIRIM (**), Dr. İbrahim H.ÖZERCAN (**)

ÖZET: Bu çalışmada folliküler lenfomaları folliküler hiperplazilerden ayırd etmede Ag-NOR yönteminin yararlı olup olmadığı araştırıldı. Ortalama Ag-NOR değerleri karşılaştırıldığında reaktif folliküler hiperplazilerle folliküler küçük çentikli hücreli lenfomalar arasındaki fark anlamlı idi (sırasıyla 3.04 ve 2.56; $P < 0.05$), ancak folliküler hiperplazi ile folliküler mikst küçük çentikli ve büyük hücreli lenfomalar arasındaki fark anlamlı değildi ($P > 0.05$). Ayrıca grupların Ag-NOR sayıları arasında çok sayıda çakışma görüldü. Sonuçta Ag-NOR yönteminin folliküler lenfomaların folliküler hiperplazilerden ayırımında pratik yararının olmadığı kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Folliküler lenfoma, Folliküler hiperplazi, Ag-NOR.

SUMMARY: In these study, it was investigated whether Ag-NOR method was helpful or not in distinguishing follicular lymphomas from follicular hyperplasia. When mean Ag-NOR counts of groups were compared with each other, the difference between reactive follicular hyperplasia and follicular small cleaved cell lymphomas was significant (respectively 3.04-2.56; $P < 0.05$), but the difference between follicular hyperplasia and follicular mix type lymphomas was insignificant ($P > 0.05$). Also many overlap was observed between Ag-NOR counts of the groups. We concluded that Ag-NOR method hasn't practical value in distinguishing follicular lymphomas from follicular hyperplasia.

KEY WORDS: Follicular lymphomas, Follicular hyperplasia, Ag-NOR.

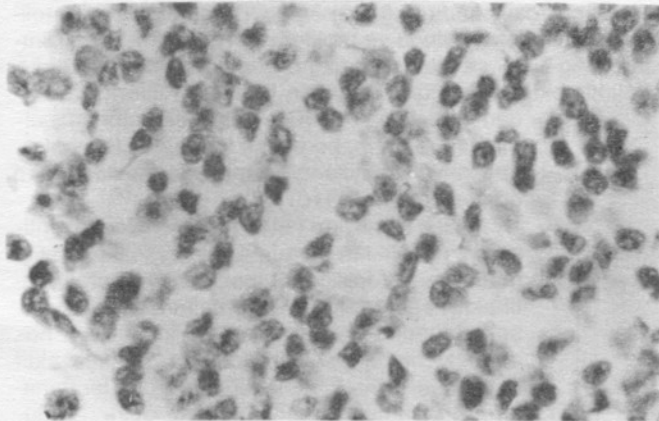
GİRİŞ

Hızlı ve basit uygulanabilen Ag-NOR yöntemi malignansinin değerlendirilmesinde yeni bir yöntem oluşturmuştur (1). Çeşitli çalışmalarda malign tümörlerin benign karıştırlarından daha fazla Ag-NOR içerdikleri belirtilmiştir (1,7).

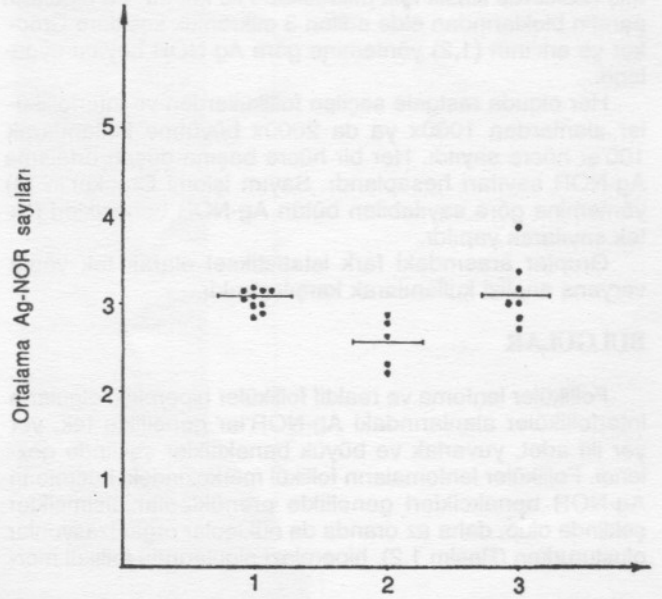
İmmünohistokimyasal olarak monoklonalitenin gösterilmesi folliküler lenfomaları folliküler hiperplazilerden ayırd ettirir.

Ancak kappa ve lamda immün boyaması ya da gen reanjanman çalışmaları için taze doku elde edilemediği durumlarda patologlar, bu iki proliferasyonun ayırımında ender olarak güçlüklerle karşılaşmaktadırlar (4).

Bu çalışmamızda folliküler lenfomaları folliküler hiperplazilerden ayırmada Ag-NOR yönteminin yararlı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.



Resim 1: Folliküler küçük çentikli hücreli malign lenfomalarda pre-nükleolar cisimcik şeklinde dağılım gösteren ikili, üçlü Ag-NOR be- nekçikleri. Ag-NOR x 1000.



TEŞHİS GRUPLARI

1. Reaktif folliküler hiperplaziler
2. Folliküler küçük çentikli hücreli lenfomalar
3. Folliküler küçük çentikli ve büyük hücreli lenfomalar

Şekil 1 - İncelenen olguların her birinin nükleus başına düşen ortalama Ag-NOR sayılarını gösteren dağılım grafiği. Folliküler hiperplazilerle, folliküler küçük çentikli hücreli lenfomalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (Varians Analizi; $P < 0.05$), folliküler mikst tip lenfomalar arasındaki fark anlamsızdır ($P > 0.05$). Ayrıca değerler arasında çakışmalar mevcuttur.

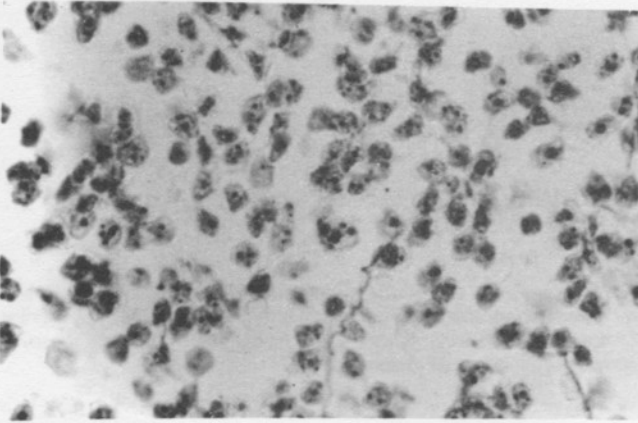
GEREÇ VE YÖNTEM

12 adet folliküler lenfoma ile 10 adet reaktif folliküler hiperplazi olgusu çalışmaya alındı. Folliküler lenfoma olgularının 5 adedi folliküler küçük çentikli hücreli, 7 adedide folliküler mikst küçük çentikli hücreli ve büyük hücreli lenfomalardan oluşuyordu (Tablo 1). Dokular % 10'luk formalinde

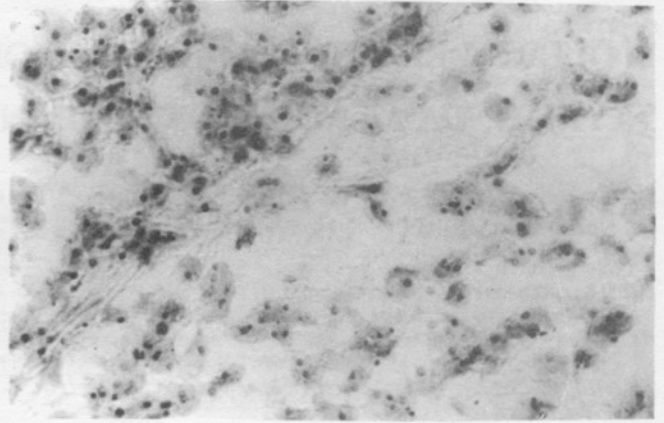
* Bu makale X'cu Ulusal Patoloji Kongresi'nde Sözel Bildiri olarak sunulmuştur

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ

*** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul



Resim 2: Folliküler mikst küçük çentikli hücreli ve büyük hücreli malign lenfomalarda genellikle pre-nükleolar cisimcik şeklinde dağılım gösteren üçlü, dörtlü Ag-NOR beneciklerinin görünümü. Ag-NOR x 1000.



Resim 3: Reaktif folliküler hiperplazilerde üst sol köşede interfolliküler alandaki genellikle tekli, sağ alt köşede de genellikle nükleolar organizasyonlar oluşturan üçlü, dörtlü Ag-NOR benecikleri. Ag-NOR x 1000.

tespit edilmişti. Olguların tanısı Hematoksilen-Eozin boyanmış kesitlerde klasik ışık mikroskobu ile kondu. Bu olguların parafin bloklarından elde edilen 3 mikronluk kesitlere Crocker ve ark'ının (1,2) yöntemine göre Ag-NOR boyası uygulandı.

Her olguda rastgele seçilen folliküllerden ve interfolliküler alanlardan 1000x ya da 2000x büyütme kullanılarak 100'er hücre sayıldı. Her bir hücre başına düşen ortalama Ag-NOR sayıları hesaplandı. Sayım işlemi Crocker'in (3) yöntemine göre sayılabilen bütün Ag-NOR benecikleri tek tek sayılarak yapıldı.

Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Folliküler lenfoma ve reaktif folliküler hiperplazi olguların interfolliküler alanlarındaki Ag-NOR'lar genellikle tek, yer yer iki adet, yuvarlak ve büyük benecikler şeklinde gözlemlendi. Folliküler lenfomaların follikül merkezindeki hücrelerin Ag-NOR benecikleri genellikle pre-nükleolar cisimcikler şeklinde olup, daha az oranda da nükleolar organizasyonlar oluştururken (Resim 1,2), hiperplazi olgularında follikül mer-

kezindeki hücrelerin Ag-NOR dağılımı genellikle nükleolar organizasyonlar oluşturacak şekilde dizilim gösteriyordu (Resim 3).

Folliküler küçük çentikli hücreli malign lenfomalarda nükleus başına düşen ortalama Ag-NOR sayısı 2.56 (SD: 0.30, Dağılım: 2.24-2.89). Folliküler mikst tipte 3.11 (SD: 0.33, Dağılım: 2.71-3.67) bulunurken, reaktif folliküler hiperplazilerde 3.04 (SD: 0.14, Dağılım: 2.81-3.17) olarak bulundu.

İstatistiksel olarak folliküler hiperplazilerle folliküler küçük çentikli hücreli lenfomalar arasındaki fark anlamlı iken (Varyans analizi: $P < 0.05$), folliküler hiperplazilerle folliküler mikst tip lenfomalar arasındaki fark anlamlı değildi ($P > 0.05$). Ayrıca gruplar arasında Ag-NOR değerlerinde çok sayıda çakışma görüldü. Bu bulgular ve her bir olgunun Ag-NOR değerleri Tablo 1 ve Şekil 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Birçok çalışmada (5,6,8,9) Ag-NOR yönteminin bir proliferasyon indeksi olduğu ve proliferasyonun izlendiği durumlarda Ag-NOR sayılarının belirli bir oranda artım gösterdiği belirtilmektedir. Malign hücrelerin benign proliferasyonlardan daha fazla Ag-NOR içerdikleri bulunmuş olmasına rağmen, bordeline ya da güç lezyonlarda Ag-NOR sayılarının pratik diagnostik değeri gösterilememiştir (10).

Weiss ve ark'ları (11) Ki-67 monoklonal antikor ile yaptıkları immünohistokimyasal bir çalışmada, reaktif folliküler hiperplazilerde proliferatif aktivitenin folliküler lenfomalardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Reaktif lenf nodundaki hiperplastik folliküllerin oldukça aktif ünitler olmasına karşın, çoğu folliküler lenfomaların düşük hücre proliferasyonu gösteren düşük dereceli lenfomalardan olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda reaktif folliküler hiperplazilerle folliküler küçük çentikli hücreli lenfomaların Ag-NOR ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğunu fakat folliküler mikst tip lenfomalar arasındaki farkın anlamlı olmadığını, ayrıca grupların Ag-NOR değerleri arasında da çok sayıda çakışma olduğunu gözlemledik.

TABLO 1: REAKTİF LENF NODLARININ VE FOLLİKÜLER LENFOMALARIN NÜKLEUS BAŞINA DÜŞEN ORTALAMA Ag-NOR SAYILARI

Olgu No:	Reaktif lenf nodları	Folliküler küçük çentikli hücreli m.l.	Folliküler mikst küçük çent. ve büyük hücre m.l.
1	3.17	2.89	3.01
2	2.81	2.64	3.20
3	3.08	2.24	3.40
4	3.16	2.25	3.67
5	2.98	2.78	2.82
6	2.85		2.71
7	2.95		3.02
8	3.14		
9	3.15		
10	3.11		
Ortalama:	3.04	2.56	3.11
SD:	0.14	0.30	0.33
SE:	0.06	0.13	0.12

Cronin ve ark. (4) yaptıkları çalışmada reaktif folliküler hiperplazilerle, folliküler lenfomalar arasında ortalama Ag-NOR değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmasına karşın Ag-NOR değerleri arasındaki çakışmalar nedeniyle bu farkın pratik bir değerinin olmadığını belirtmişlerdir.

Ag-NOR yöntemi bazı spesifik durumlarda diagnostik değer taşıyabilir ancak folliküler lenfomalardan folliküler hiperplazilerin ayrımında değeri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Crocker J, Ayres J, Mc Govern J. Nucleolar organizer regions in small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax*, 42: 972-5, 1987.
2. Crocker J, Skilbeck N. Nucleolar organizer region associated proteins in cutaneous melanotic lesions: A quantitative study. *J Clin Pathol*, 40: 885-9, 1987.
3. Crocker J, Boldy DAR, Egan MJ. How should we count Ag-NORs? Proposals for a standardized approach. *J Pathol*, 158: 185-8, 1989.
4. Cronin K, Loftus BM, Dervan PA. Are Ag-NORs useful in distinguishing follicular hyperplasia from follicular lymphoma? *J Clin Pathol*, 42: 1267-8, 1989.
5. De Lozier-Blanchet D, Walt H, Engel E. Ectopic nucleolus organizer regions (NORs) in human testicular tumours. *Cytogenet Cell Genet*, 41: 107-13, 1986.
6. Hall PA, Crocker J, Watts A, Stansfeld AC. A Comparison of nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathol*, 12: 373-81, 1988.
7. Morgan DW, Crocker J, Watts A, Shenoi PM. Salivary gland tumours studied by means of the Ag-NOR technique. *Histopathol*, 13: 553-9, 1988.
8. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, et al. Improvement in staining and in the visualization of argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at optical level. *Histochemical journal*, 18: 5-14, 1986.
9. Reeves BR, Casey G, Honeycomb JR. Correlation of differentiation state and silver staining of nucleolar organizer regions in promyelocytic leukaemia cell line HL-60. *Cancer Genet Cytogenet*, 13: 159-66, 1984.
10. Walker RA. The histopathological evaluation of nucleolar organizer regions. *Histopathol*, 12: 221-3, 1988.
11. Weiss LM, Strickler JG, Medeiros LJ, Gerdes J, Stein H, Warnke RA. Proliferative rates of non-Hodgkin's lymphomas as assessed by Ki-67 antibody. *Hum Pathol*, 18: 1155-9, 1987.