

MESANE DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRE KANSERLERİNDE AKIM SİTOMETRİNİN PROGNOTİK ÖNEMİ

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF FLOW CYTOMETRY IN TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF BLADDER

YENİYOL C.Ö.*, KAÇAR F.**, ÇİÇEK S.*, SELEK E.**, POSTACI H.**, AYDER A.R.*

* SSK İzmir Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

** SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

Bu çalışmada 1994-1995 yılları arasında SSK İzmir Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği'nde mesane tümörü tanısıyla transüretral rezeksiyon (TUR) yapılmış ve Patoloji Kliniği'nde değişici epitel hücreli kanser (DEK) tanısı almış 16'sı derece I (DEK I) ve 14'ü derece III (DEK III) olan toplam 30 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Olguların iyi tanımlanmış klasik prognostik parametreleri, histolojik dereceleri (grade), evreleri ve akım sitometri ile çalışılan DNA içerikleri ve bunların birbirleri ile ilişkileri araştırılmıştır.

Olgularımızın yaşları 45-79 arasında olup, yaş ortalaması 64 idi, 27'si (%90) erkek, 3'ü (%10) kadındı. Gelişim paterni papiller olan tümörlerin çoğunlukla DEK I, solid olanların ise çoğunlukla DEK III olduğu saptanmıştır. DEK I olguların %12.5'inde kas invazyonu varken, DEK III olguların ise hepsinin kas invazyonu gösterdikleri izlenmiştir. DEK III olan olgularda 10 büyük büyütme altında sayılan mitozun, DEK I olan olgulara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Nekrozun DEK III olan olgularda DEK I olan olgulara göre daha fazla izlendiği saptanmıştır.

DEK I olgular klinik izleminde nüks olmadan yada az sayıda (1-4) nüks ile yaşamlarını sürdürmektedir. DEK III olgularda ise sık nüks (4-8) yada metastatik hastalıktan ölen olgulara daha çok rastlandığı saptanmıştır. Verilen nüks sayıları kişi başına izlenen nüks sayılarıdır.

DEK I olan olguların çoğunun (%68.8) DNA içeriği diploid, DEK III olguların çoğunun (%92.8) DNA içeriği anaploid olduğu saptanmıştır. DEK I olduğu halde DNA içeriği anaploid olan olguların (%31.2) metastazları gelişmiş ve bunlardan %18.8'i kaybedilmiştir.

DNA içeriği anaploid olan olguların hepsinde nüks olmuştur ve bunlardan %33.3'ünün tümöre bağlı nedenlerden öldüğü görülmüştür. Tümör derecesi ile ilişkili bulunan tüm histolojik parametrelerin akım sitometrik DNA analizi ile de anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları ve yayınlar ışığında akım sitometrik yöntemle çalışılan DNA içeriğinin histopatolojik parametreler ile birlikte değerlendirildiğinde önemli bir prognostik belirleyici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akım sitometri, mesane kanseri, değişici epitel hücreli kanser

ABSTRACT

In this study, a total of 30 cases; 16 grade I and 14 grade III, who were operated (transurethral resection) with a diagnosis of bladder cancer in Urology department and diagnosed to have transitional cell carcinoma (TCC) by Pathology department in SSK İzmir Hospital between 1994-1995, were evaluated. Well-defined classic prognostic parameters of cases, histologic grades, stages and DNA contents studied by flow cytometer and their relation to each other were investigated.

Our cases were between 45-79 years old, average 64, consisting of 27 male (90%) and 3 female (10%). Tumors which had papillary development pattern were mostly TCC I, solid ones were mostly TCC III. 12.5% of TCC I cases had muscle invasion while TCC III cases had all muscle invasion. Mitosis counted is more common in TCC III than in TCC I. Necrosis is more common in TCC III than TCC I.

TCC I cases are surviving without or with (1-4) less number of recurrences. TCC III cases had frequent recurrences or deaths from metastatic disease were more common. The number of given recurrences are the ones for each case.

DNA content of most of TCC I cases (68.8%) were diploid, while DNA content of most of TCC III cases (92.8%) were aneuploid. TCC I cases with aneuploid DNA content (31.2%) have developed metastasis and 18.8% of them died.

All cases, which had aneuploid DNA contents have recurrences and 33.3% of these, died of reasons due to tumor. All histological parameters related to tumor grade are found to be statistically related to flow cytometric DNA analysis.

We think that in view of our study results and the literature, DNA content studied with flow cytometric method can be an important prognostic determinant when evaluated with histopatologic parameters.

Key Words: Flow cytometry, bladder cancer, transitional cell carcinoma

GİRİŞ

Üriner sistemin en sık izlenen tümörleri mesanenin değişici epitel hücreli kanserleridir^{1,2}. DEK mesanenin primer tümörlerinin %90'ını oluşturur³. Erkeklerde kanserlerden meydana gelen ölümlerin %4-7'sinden, kadınlarda ise %2-3'ünden DEK sorumludur^{3,4,5}. Mesane kanseri erkeklerde kadınlara göre daha sık izlenir^{6,7}.

Mesane tümörleri oldukça heterojendir. Bazıları benign gidişli iken bazıları çok agresiftir ve metastatik hastalığa, ölüme yol açarlar. Bu prognoz farklılığının tahmini zordur ve çok sayıda faktör prognozu etkilemektedir^{3,6,8,9,10}. Klinik prognozu değerlendirmek için histolojik değerlendirme ve klinikopatolojik evreleme çok önemlidir. Mesane kanseri tanımlandığından beri çok sayıda evreleme ve derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Günümüzde en çok Mostofi tarafından Dünya Sağlık Örgütü'nün derecelendirme sistemine uygun hale getirilen derecelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem anaplazi derecesi, sellülarite, sellüler polarite kaybı, pleomorfizm, nükleer kalabalıklaşma ve yüzey epitelindeki diferansiyasyon temelinde oluşturulmuştur^{3,5,22}.

DEK invaziv veya noninvaziv olabilen, papiller ve nonpapiller olmak üzere iki tür büyüme paterni sergiler. Papiller tümörlerin çoğu multisentrik olma eğilimindedir ve bu durum rekürrens ile ilişkilidir^{11,12,13}. Prognozu etkileyen ana faktörlerden biri de tümörün evresini belirleyen invazyon derinliğidir^{3,5,7,9,12,13,14,15}. Yapılan çalışmalarda tümör boyutu, invazyon derecesi ile ilişkili bulunmuştur.

Karsinoma in situ (CIS) stromal invazyon göstermeyen, sitolojik atipinin belirgin olduğu düz bir epitel lezyonudur. Bu lezyonlarda 5 yıl içinde progresyon %60-70 oranında izlenir. Tümör anjiogenezisi, lenfatik ve vasküler invazyon da önemli prognostik faktörler arasındadır^{3,6,9,16}.

Akım sitometrinin ürolojik patolojideki tanınal değeri ve önemi kabul edilmiştir^{7,9}. DEK'lerinin prognostik faktörleri iyi tanımlanmış olmasına karşın, olguların klinikte oldukça heterojen bir seyir gösterdikleri bilinmektedir. Çalışmamızda iyi tanımlanmış olan prognostik faktörler yanı sıra akım sitometri ile neoplastik hücreleri-

nin DNA içeriğinin saptanmasının DEK'ndaki yeri ve önemi araştırılmıştır. Bu çalışmanın amacı, transizyonel hücreli mesane kanserlerinin histolojik derecelendirmesi, prognostik faktörler ve bunların klinikopatolojik ilişkileri yanı sıra akım sitometrinin rutin olarak kullanılabilirliğinin, prognozu belirleme ve tedavi yöntemi açısından hastalara katkısını, kaynak bilgilerle karşılaştırmalı olarak incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

1994-1995 yılları arasında incelenen TUR ameliyat materyalinden primer mesane DEK olan yaşları 45-79 arasında değişen (ortalama 64 yaş) 27'si erkek (%90), 3'ü (%10) kadın toplam 30 olgu çalışmaya alındı.

Olguların Hematoksilen Eosin ile boyanmış ilk kesitleri incelenip Mostofi derecelendirme sistemine göre yeniden gözden geçirilerek, derece I veya III olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Ayırıcı tanıda güçlük görülen olguların parafin bloklarından yeni kesitler ve tüm olgulara müsün içeriklerini belirlemek için PAS, diastazlı PAS ve AB özel boyaları uygulanmıştır.

Tümör hücrelerinin DNA içerikleri "Coulter Epics XL/ XL-MCL flowcytometer" cihazı ile çalışılmıştır. Bu çalışma için parafin kesitler cam tüplere aktararak distile su, mekanik irigasyon ve pepsin ile hücre süspansiyonu haline getirilerek naylon filtre ile süzüldü. Hücre süspansiyonundan 0.5 ml alınarak boyama solüsyonu (propidium iodide) ile 1500 devir/sn hızla çevrildikten sonra 30 dk. karanlık ortamda bekletilerek hazır hale getirildi. Hazırlanan hücre süspansiyonları akım sitometri cihazına konularak DNA içerikleri çalışıldı. Her süspansiyondan 1000-4000 arası hücre geçti. Hücrelerin DNA içerikleri diploid ve anaploid olarak saptandı. Kontrol olarak, sağlıklı insan kanı, lösemili hasta kanı ve kontrol solüsyonu kullanıldı.

Hastalar ortalama 3 yıl takip edildi. Hastaların sistoskopik izlemleri, nüks olmadığı takdirde, ilk yıl 3 ayda bir, 2'nci yıl 4 ayda bir, 3'ncü yıl 6 ayda bir ve 4'ncü yıldan sonra yılda bir defa olmak üzere yapıldı. Hastaların klinik ve histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirmeleri

Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nde ki kare yöntemiyle yapılmıştır.

BULGULAR

30 olgudan 16 tanesi (%53) değişici epitel hücreli kanser derece I (DEK I), 14 tanesi (%47) derece III (DEK III)'dü. DEK I ve DEK III olgularında izlenen tümör gelişim paternleri Tablo 1'de ($p<0.0001$), DEK dereceleri tümör invazivliği arasındaki ilişki Tablo 2'de ($p<0.00001$) verilmiştir.

	Papiller	Solid	Toplam (n)
DEK I	15 (%93.8)	1 (%6.2)	16
DEK III	1 (%7.1)	13 (%92.9)	14
Toplam	16	14	30

Tablo 1. DEK dereceleri ve tümör yapısı arasındaki ilişki

10 Büyük büyütmeye alanında (BBA) sayılan mitoz sayıları ve DEK ilişkisi Tablo 3'de ($p=0.00023$) verilmiştir. Nekroz ve DEK arasındaki ilişki Tablo 4'de ($p=0.00006$) verilmiştir.

	Nekroz var	Nekroz yok	Toplam
DEK I	2 (%12.5)	14 (%87.5)	16
DEK III	12 (%85.7)	2 (%14.3)	14
Toplam	14	16	30

Tablo 4. DEK dereceleri nekroz arasındaki ilişki

	Diploid	Anaploid	Toplam
DEK I	11 (%68.8)	5 (%31.2)	16
DEK III	1 (%7.1)	13 (%92.9)	14
Toplam	12	18	30

Tablo 5. DEK dereceleri DNA içerikleri ilişkisi

DEK I olan olguların 11 tanesinin (%68.8) akım sitometri ile çalışılan DNA içeriği diploid, 5 tanesinin (%31.2) anaploidi olarak belirlenmiştir. DEK III olan olgulardan sadece 1'i (%7.1) diploidi, 13'ü ise (%92.9) anaploidi olarak saptandı (Tablo 5).

	L.propria sınırlı	L.propria aşmış	Kas invaziv	Periveziküler	Toplam
DEK I	4 (%25)	10 (%62.5)	2 (%12.5)	0	16
DEK III	0	0	13 (%92)	1 (%8)	14
Toplam	4 (%13.4)	10 (%33.3)	15 (%50)	1 (%3.3)	30

Tablo 2. DEK dereceleri ve tümör invazivliği arasındaki ilişki

	Mitoz 5'in altında	Mitoz 5-10 arası	Mitoz 10'dan çok	Toplam
DEK I	13 (%81.3)	2 (%12.5)	1 (%6.3)	16
DEK III	1 (%7.1)	6 (%42.9)	7 (%50)	14
Toplam	14	8	8	30

Tablo 3. DEK dereceleri mitoz sayıları arasındaki ilişki

	Papiller	Solid	Toplam
Diploid tümörler	11 (%91.8)	1 (%8.2)	12
Anaploid tümörler	5 (%27.8)	13 (%72.2)	18
Toplam	16	14	30

Tablo 6. DNA içeriği ve tümörün yapısal ilişkileri

DEK I olan olgulardan 7'si (%43.8) nüks olmaksızın yaşamlarını sürdürürlerken, 6 olgunun (%37.5) 3 yıllık izlem süresince ortalama 1-4 kez nüksleri olduğu, ancak metastazların olmadığı 3 (%18.7) olgunun ise metastaz (Akciğer-üreter) yada dissemine tümör metastazına bağlı nedenlerden yaşamlarını yitirdikleri klinik izlem sonucu belirlenmiştir. DEK III olan olgulardan nüksü ve şikayeti olmayan olgu olmadığı, 10 olgunun (%71.4) sık ve çok sayıda nüksleri olduğu, 4 olgunun (%28.8) ise yaşamlarını metastaz ya da dissemine tümör nedeniyle yitirdikleri belirlenmiştir. Tümör derecesi ile klinik izlem arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.01791$).

DNA içeriği ve tümörün yapısal ilişkisi Tablo 6'da ($p=0.00059$), DNA içeriği ve tümör invazivliği ilişkisi Tablo 7'de ($p=0.00095$) verilmiştir.

10 büyük büyütmeye altında (BBA) sayılan mitoz sayıları ve DNA içerikleri arasındaki ilişki Tablo 8'de ($p=0.00268$), DNA içerikleri ile nekroz ilişkisi Tablo 9'da ($p=0.00059$) verilmiştir.

	Nekroz var	Nekroz yok	Toplam
Diploid	1 (%8.3)	11 (%91.7)	12
Anaploid	13 (%72.2)	5 (%27.8)	18
Toplam	14	16	30

Tablo 9. DNA içerikleri-nekroz arasındaki ilişki

	L.propria sınırlı	L.propria aşmış	Kas invaziv	Periveziküler	Toplam
Diploid tm.	2 (%16.7)	8 (%66.7)	2 (%16.7)	0	12
Anaploid tm.	2 (%11.1)	2 (% 11.1)	13 (%72.2)	1 (%5.6)	18
Toplam	4 (%13.4)	10 (% 33.3)	15 (%50)	1 (%3.3)	30

Tablo 7. DNA içerikleri tümör invazivliği ilişkisi

	Mitoz 5'in altında	Mitoz 5-10 arası	Mitoz 10'dan çok	Toplam
Diploid	10 (%83.3)	2 (%16.7)	0 (%0)	12 (%100)
Anaploid	4 (%22.2)	6 (%33.3)	8 (%44.4)	18 (%100)
Toplam	14	8	8	30

Tablo 8. DNA içerikleri- mitoz sayıları arasındaki ilişki

DNA içeriği diploid olan tümörlü hastaların 7'si (%58.3) şikayetsiz ve nüks olmadan yaşamaktadır. 4'ünde (%33.3) ise az sayıda (takip süresince 1-4 arası) nüks olmuştur, ancak metastazları olmaksızın yaşamlarını sürdürmektedir, 1'inde (%8.3) ise akciğer metastazı geliştirdi. DNA içeriği anaploid olan tümörlü hasta grubunun tümünde nüks ve/veya metastaz gelişmiştir. Olgulardan 12'si (%66.7) sık nüksü ancak metastaz olmaksızın yaşamlarını sürdürürlerken, 6 tanesi (%33.3) metastaz ve diseminasyonla tümör nedeniyle yaşamlarını yitirmişlerdir.

TARTIŞMA

Mesane kanserleri tüm malign tümörler içinde %3-7 oranında bildirilmektedir²⁸. Mesane kanserleri üriner sistemin en sık izlenen malign tümörleridir^{1,2,3,4}. Mesane kanserleri erkeklerde kadınlara oranla (4/1) daha sık görülür. Çalışmamızda da bu oran 9/1 olarak bulunmuştur. Mesane kanserleri genellikle 50 yaş ve üzerinde görülür^{3,5,17,18}. Olgularımızın yaş ortalaması 64 (45-79 yaş) olarak saptanmıştır.

Gelişim paterni papiller olan tümörler, düşük dereceli, düşük evreli ve daha az agresif olmaları nedeniyle nonpapiller olan tümörlerden ayırt edilmelidir^{3,5,19,20,23,25}. Çalışmamızda da değişici epitel hücreli kanser derece I (DEK I) olan olgulardan %93.8'i papiller, %6.2'si solid yapıda iken değişici epitel derece III (DEK III) olan olguların %92.8'i solid olup sadece %7.2'si papiller gelişim paternine sahipti. Çalışmamızda tümör derecesi ile gelişim paterni arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$).

İnvazyon derinliği TUR materyalinde değerlendirilen en önemli prognostik faktörlerden olup evrelemenin temelini oluşturmaktadır. Tümörlerin çoğu mukozada sınırlıdır ve bu lezyonlar genellikle derece I-II dir. Araştırmaların ço-

ğunda da non-invaziv tümörler ile I. propria ve kas invazyonu gösteren tümörler arasında belirgin prognostik farklar olduğu vurgulanmaktadır^{5,19,22,23,26}.

Olgularımızın DEK I olanlarının %25'i I. propriaya sınırlı, %62.5'i I. propria invazyonu yapmış ve %12.5'i kas tutulumu göstermekteydi. DEK III'lü olgularımızdan %92'sinde kas tutulumu, %7.1'inde periveziküler yağ doku invazyonu saptanmış olup, tümör derinliği (evre) ile tümör derecesi arasında anlamlı ilişki olduğu ($p < 0.00001$) olduğu bulunmuştur.

Tümörlerde mitoz sayısı proliferasyonu belirlemek için basit ve rutin olarak kullanılabilen bir yöntemdir. Ancak mesane tümörlerinde mitoz ve proliferasyon arasında umulduğu ölçüde bir ilişki bulunamadığına dair yayınlar vardır⁹. Bu da tümör hücre sikluslarının değişik fazlarda olabileceğine ve bu yüzden net olarak değerlendirilememesine bağlanmıştır. Ancak biz çalışmamızda 10 BBA'da saydığımız mitozu DEK I'li olguların %81'inde 5'in altında, %12.5'inde 5-10 arasında, %6.3'ünde 10'un üstünde saptadık. DEK III olan olgularda 5'in altında mitoz %7.1 olguda izlenirken, 5-10 arası mitoz %42.9, 10'un üstü mitoz ise %50 olguda izlenmiş olup mitoz sayısı ile tümör derecesi arasında ilişki anlamlı ($p=0.00023$) bulunmuştur. Mitozun tartışma götürmez şekillerinin ince ve özenli kesitlerde dikkatli bir şekilde sayılmasının her zaman için güvenilir ve basit bir proliferasyon indeksi olabileceğini düşünmekteyiz.

Nekroz genellikle yüksek dereceli tümörlerde izlenen prognostik bir bulgudur^{1,3}. Nekroz DEK I olan olgularımızın %87.5'inde görünmez iken, %12.5'inde izlenmiştir. DEK III olan olguların yalnızca %14.3'ünde nekroz izlenmezken, %85.7'sinde nekroz görülmüştür. Nekroz ile tü-

mör derecesi arasındaki ilişki anlamlı ($p=0.00006$) bulunmuştur.

Son 20 yılda mesane kanseri görülme sıklığında hafif bir artış olmasına karşın ölüm oranı azalmaktadır. Bu durum tümörün düşük derecelerde erken tanı konmasına, prognozu tahmin etmede yardımcı olan histopatolojik parametrelere ek olarak yeni tekniklerin gelişmesine ve yeni tedavi yöntemlerine bağlanmaktadır^{2,3,5}. DEK I'li olguların %43.8'i nüks olmaksızın yaşarken, %37.5'i 1-4 arası nüks ile ancak metastaz olmadan, %18.3'ü ise metastaz ya da tümöre bağlı nedenlerden öldükleri bilinmektedir. DEK III olan olguların nüks gelişmeyen olgu olmadığı, %71 olgunun sık nüksleri olduğu ve %28.8 olgunun ise yaşamlarını metastaz ya da tümöre bağlı nedenlerden yitirdiği bilinmektedir. Yayınlarla uyumlu olarak tümör derecesi ile klinik izlem arasında ilişki anlamlı ($p=0.01791$) bulunmuştur.

Mesane değişici epitel hücreli kanserlerinde iyi bilinen ve tartışılarak yayınlarla uyumlu bulduğumuz histopatolojik özellikler hastanın tedavisinin yönlendirilmesi için prognostik öneme sahiptir. DEK'nın bir kısmı iyi prognostik özelliklere sahip olmalarına karşın agresif seyir sergilemektedirler. Klinikteki bu heterojenitenin varlığı araştırmacıları yeni çalışmalara yöneltmiştir. Prognozda en önemli faktörlerden olan histolojik dereceleme ve evrelemede gözlemciler arası farklar bulunmuştur. Bir çalışmada klinik evreleri Pa/Tıs (non invaze) olarak belirlenen hastaların rezidüel tümörlerinde evre pT2 (kas invazyonu) olarak bulmuşlardır. Bu farkların nedeni; papiller tümörlerin itici sınırlı oluşu ve papillalardan geçen transisyonel kesitler ya da Brunn's yuvalarının yanlış olarak invazyon şeklinde değerlendirilmesi veya biyopsi örneklerinden muskularis mukoza ve muskularis propriayı net olarak ayırlamamasına bağlanmaktadır^{21,27,37,38}.

Aynı evrede ve derecede olduğu halde rekürens sayısı ya da metastaz farklılığı araştırmacılara prognozu etkileyen başka faktörler olabileceğini düşündürmüştür. İnsan solid tümörlerinin genellikle anormal DNA içeriği bilinmektedir^{16,17,18}. Akım sitometri ile hücrelerin DNA içeriklerini belirlemek son yıllarda tanısal patolojide yerini almış bir yöntemdir. Büyük araştırma merkezlerinde rutin tanısal bir test olarak kullanılır

maktadır. Yüksek maliyetli olması özel ekipman ve yetişmiş eleman gerekliliği dışında bu yöntem yararlı ve başarı ile uygulanan bir yöntemdir²⁸⁻³³. Çalışmamızda histolojik spektrumun iki ucu olan derece I ve derece III olan mesane kanserlerinde DNA ploidi ile histolojik derece arasında mükemmel bir korelasyon bulunmuştur^{3,5,24,26,34-37}. Bizim çalışmamızda DEK I olan olguların DNA içeriği %68.8 diploid, %31.3 anaploid; DEK III olan olguların sadece %7.1 diploid, %92.9'u anaploid olarak bulunmuştur. Akım sitometri yöntemiyle çalışılan DNA içeriği ile tümör derecesi arasındaki ilişki kaynaklar ile uyumlu olup ($p=0.00059$) anlamlıdır. DEK I ve DNA içeriği anaploidi olan olguların klinik izlemleri ilginçtir. Bu olgular DEK I olmalarına karşın çok sık nüks yapan (4-8 nüks) tümörlerdir. Bu olgulardan 3'ü (%18.8) üreter tutulumu, akciğer metastazı ve diğer tümöre bağlı nedenlerden ölmüşlerdir. Çoğu çalışmada da tümör derecesi I ancak DNA içeriği anaploid olan tümörlerde sık nüks ve metastazlara rastlandığı⁶⁻⁸ belirtilmektedir. Derece I olan mesane kanserlerinin DNA içeriği anaploid, derece III olan mesane kanserlerinin ise diploid olduğunda önemli bir bilgi edinilmiş olur. Bunların dışındaki bilgiler prognozu belirlemede histolojik prognostik faktörlere ek olarak yeni bir tahmin olanağı sağlamamaktadır⁸. Ancak DEK I'li ve DNA içeriği anaploid olan hastalarda sık nüksün olacağı ve metastazların beklenebileceği bilgisi, hastanın sıkı takibi ve tedavi protokolü seçiminde yönlendiricidir. DEK III ancak DNA içeriği diploid olan hastaların ise tahmin edilene göre daha iyi bir klinik gidiş gösterebileceği bilinmektedir^{6-8,12}. Bizim olgularımızdan da DNA içeriği diploid olan hastaların %58.3'ü nüks olmadan, %33.3'ü 1-4 arası nüks ile yaşarken, sadece %8.3'ünde metastaz saptanmıştır. DNA içeriği anaploid olan tümörlü hastalardan hiç birinde nüks olmaksızın bir klinik seyir saptanmamıştır. Olgulardan %66.7'si sık nükslü ancak metastazsız iken %33.3'ü yaygın metastaz nedeniyle yaşamlarını yitirmişlerdir. Bulgularımıza göre tümörlü hücrelerin DNA içeriğinin akım sitometrik yöntemle tespiti ile klinik izlem arasında anlamlı bir ilişki ($p=0.00095$) vardır.

Tümör derecesi ile ilişkili bulunan tüm histolojik parametrelerin akım sitometri ile çalışılan DNA içeriği ile de ilişkili olması anlamlıdır. Kısaca; DNA içeriği ile gelişim paterni ($p=$

0.00059), DNA içeriği ile 10 BBA da sayılan mitoz sayısı ($p=0.00268$), DNA içeriği ile nekroz varlığı ya da yokluğu ($p=0.00059$), DNA içeriği ile tümör derinliği (evresi) ($p=0.00095$) arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu dikkati çekmiştir.

Bazı araştırmacılara göre akımsitometri ile DNA içeriğini belirlemek histolojik derecelendirmeden daha değerli bir bilgi vermektedir⁶. Fakat durum DEK I olan ancak DNA içeriği aneuploid olan tümörlerde değişmektedir. Bu da hastanın klinik izlenimini, prognozunu ve tedavi seçimini çok etkilemekte ve o hasta için büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda akımsitometri ile DNA ölçüm yönteminin ülkemiz için pahalı bir yöntem olması ve tek başına tam bir prognostik bilgi sağlamasına karşın, histopatolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde; önemli bir prognostik belirleyici ve hastaların tedavilerini ve yaşamlarını yönlendirmede etkili olabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

- 1- **Amin MB, Young R:** Intraepithelial lesions of urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia. *Semin. Diag. Pathol.*, Vol 14, No 2 (May), 84-97, 1997
- 2- **Ross RK, Jones P:** Bladder Cancer Epidemiology and Pathogenesis. *Semin. Oncol.*, Vol 23 No 5 (October), 536-545, 1996
- 3- **Philip EA, Stephenson TJ:** Prognostic significance of angiogenesis in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *B J Urol.* 77, 352-357, 1996
- 4- **Chen S, Chen K:** The significance of tumor grade in predicting disease progress in stage Ta transitional cell carcinoma of urinary bladder. *B.J Urol.* 78, 209-212, 1996
- 5- **Eble J, Young H:** Carcinoma of the urinary bladder: A review of its diverse morphology. *Semin. Diag. Pathol.*, Vol. 14, No 2 (May), 98-108, 1997
- 6- **Cohen M, Waldman F, Carrol P:** Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol.* 24: 772-775, 1994
- 7- **Murphy W, Chandler WR, Trafford R:** Flow cytometry of deparaffinized nuclei; compared to histological grading for the evaluation of transitional cell carcinomas. *J Urol.*, Vol 135; 694-695, 1992
- 8- **Kryger JV, Messing E:** Bladder cancer screening. *Semin. Oncol.*, Vol 23, No 5 (October), 585-597, 1996
- 9- **Sufrin G:** Editorial: Advances in diagnostic and prognostic markers of bladder cancer. *J Urol.* Vol 157; 83-84, 1997
- 10- **Lampham R, Path M, Gripman D:** Pathologic prognostic parameters in bladder urethelial biopsy, transurethral resection and cystectomy specimens. *Semin. Diag. Pathol.*, Vol 14, No 2 (May), 109-122, 1997
- 11- **Reznikoff C, Belair C, Yeager T:** A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. *Semin. Oncol.*, Vol 23, No 5 (October), 571-584, 1996
- 12- **Viente J, Laguna M:** Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3pT1 bladder tumors. *Br J Urol.* 68; 380-382, 1991
- 13- **Kaubisch S, Lum B, Reese J:** Stage T1 bladder cancer; grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *J Urol.* Vol. 146; 28-31, 1991
- 14- **Ross RK, Jones PA:** Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin. Oncol.* 23(5); 536-45 Oct, 1996
- 15- **Collste L, Deunec M, Darzynkiewicz Z:** Bladder cancer diagnosis by flowcytometry. *Cancer* 45; 2389-2394, 1980
- 16- **Philip EA, Stephenson TJ, Reed MW:** Prognostic significance of angiogenesis in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. *B J Urol.*, 77, 352-357, 1996
- 17- **Cohen SM, Friedell GH:** Animal Model of Human disease Carcinoma of the Urinary Bladder. *Am J Pathol.* 95, 849, 1979
- 18- **Mettlin C, Graham S:** Dietary Risk Factors in Human Bladder Cancer. *Am J Epidem.* 110: 225-263, 1979
- 19- **Morrison AS, Buring JE, Verhock WG:** An International Study of Smoking and Bladder Cancer. *J Urol.* 131; 650-654, 1984
- 20- **Cancer GM:** Concepts in Causality: Chemically Induced Human Urinary Bladder Cancer. *Cancer* 49,1056-1066. 1982
- 21- **Gustafson H, Tribukait B, Espasti PL:** DNA pattern, Histological Grade and Multiplicity Related to Recurrence Rate in Superficial Bladder tumor. *Scand J. Urol. Nephrol* 16; 135-139,1982
- 22- **Ooms EC, Anderson WA, Alons CL:** Analysis of the Performance of Pathologia in the Grading of Bladder tumors Human pathology. Vol 14, no 2 (Feb.) 1983
- 23- **Lamm DL, Torti FM:** Bladder Cancer. *Cancer J. Clinic Mar-Apr;* 46(2): 93-112, 1996
- 24- **Weidner N:** Tumor angiogenesis; Review of Current Applications in Tumor Prognostication. *Semin Diag. Pathol.*; 10: 302-313, 1993
- 25- **Mostofi FK, Sabib LH, Torconi H:** Histological Typing of Urinary Bladder Tumors. *International*

- Histological Classification of Tumors. No: 10, WHO, 1973
- 26- **Klein FA, Herr HW, Sogahi PC:** Detection and Follow up of Carcinoma of the Urinary Bladder by Flow Cytometry. *Cancer* 50; 389, 1982
 - 27- **Wolfrang L, Herbert R, Dahm H:** Prognostic Parameters in Superficial Bladder Cancer in Superficial Bladder Cancer; An Analysis of 315 Cases. *J Urol.* Vol 127; February 250-254
 - 28- **Hedley D, Freidlander M, Taylor I:** Method for Analysis of Cellular DNA Content of Paraffin-embedded Pathological Material Using Flow Cytometry. *J Histochem. Cytochem.* Vol 31, No 11; 1333-1335, 1983
 - 29- **Devane M, Darzynkiewicz A, Kostyrka M:** Flow Cytometry of Low Stage Bladder Tumors. *Cancer* 49; 109-118, 1982
 - 30- **Murphy W, Emerson L, Chandler R:** Flow Cytometry Versus Urinary Cytology in the Evaluation of Patients With Bladder Cancer. *J Urol.* Vol: 136, Oct, 815-818, 1986
 - 31- **Pugh RBC:** Lower Urinary Tract. Vol 1: 23: 7th edition. The CV Mosby, 1977
 - 32- **Anderstrom C, Jhansson L:** Primary Adenocarcinoma of the Urinary Bladder. *Cancer* 52; 1273-1280, 1983
 - 33- **Tribukait B, Gustafson H:** Ploidy and Proliferation in Human Bladder Tumors as Measured by Flowcytometric DNA-analysis and its Relations to Histopathology and Cytology. *Cancer* 43; 1742-1751, 1979
 - 34- **Gibbons R, Mandler S, Hartmann W:** The Significance of Epithelial Atypia Seen in Non-invasive Transitional Cell Papillary Tumors of the Bladder. *J Urol.* Vol 102, 195-198, 1969
 - 35- **Donhuijen K, Schimidth U, Richter S:** Mucoid Cytoplasmic Inclusions in Urothelial Carcinomas. *Human Pathol.* Vol: 23; No: 8 August 1992
 - 36- **Dickonson A.J, Howe K, Bedford T:** A Retrospective Study of the Investigation and management of the investigation and Management of Muscle-invasive Bladder cancer in South West Region. *B J Urol.* 77, 70-73, 1996
 - 37- **Ooms EC, Kurver HJ, Veldhuzia RW:** Morphometric Grading of Bladder Tumors in Comparison with Histological Grading by Pathologist. *Human Pathol.* Vol: 14, No: 2, 300-38, 1983
 - 38- **Muphy W:** DNA Flowcytometry in Diagnostic Pathology of the Urinary Tract. *Human Pathology* Vol: 18, No: 4 (April) 317-318, 1987