

## TRANSİZYONEL HÜCRELİ MESANE KARSİNOMLARINDA SKUAMÖZ DİFERANSİYASYONUNUN , EVRE , DERECE, DNA İÇERİĞİ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

*Füruzan KACAR<sup>1</sup>, Elif SELEK<sup>2</sup>, Cem YENİYOL<sup>3</sup>, Sedat ÇİÇEK<sup>3</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada transizyonel hücreli mesane karsinomlarında (THK) izlenen skuamöz diferansiyasyonun evre, derece, DNA içeriği ve prognozla ilişkisi araştırılmıştır.

**Gereç Yöntem:** Skuamöz diferansiyasyonlu olgularda histopatolojik derecelendirme (Mostofi), evreleme (AJCC), tümör hücrelerinde akımsitometri (flowcytometry) ile çalışılan DNA içerikleri, klinik izlem ve bunların birbirleri ile ilişkileri tanımlayıcı istatistik (anterior ortalama, standart hata, standart sapma) ve analitik istatistik yöntemler (Pearson chi square, Pearson bağıntı analizi, Kaplan-Meier) kullanılarak araştırılmıştır.

**Bulgular:** Derece I olan 16 olgudan 14'ünde skuamöz diferansiyasyon yokken, 2'sinde mevcuttu. Derece III olan olguların 6'sında skuamöz diferansiyasyon izlenmezken 8'inde izlendi. Evre I olan 17 olgudan 14'ünde skuamöz diferansiyasyon yokken, 3'ünde vardı. Evre II olan 11 olgudan 6'sında skuamöz diferansiyasyon yokken, 5'inde vardı. Evre III olan 2 olgunun 2'sinde de skuamöz diferansiyasyon izlendi. DNA içeriği diploid olan 15 olgudan 14'ünde skuamöz diferansiyasyon yokken, 1'inde vardı. Anöploid DNA içerikli 15 olgudan 6'sında skuamöz diferansiyasyon yokken, 9'unda izlendi. Dört yıllık izlem süresi boyunca skuamöz diferansiyasyon olmayan 20 THK'lu olgudan sadece birisi ölmüştür. Skuamöz diferansiyasyon izlenen 10 olgudan 3'ü ölmüştür.

**Sonuç:** Skuamöz diferansiyasyon, yaşam süresi ile doğrudan ilişkili bulunmamakla birlikte prognostik kriterlerden olan evre ( $p<0.05$ ,  $r=0.457$ ), derece ( $p<0.05$ ,  $r=0.472$ ) ve DNA içeriği ( $p<0.05$ ,  $r=0.566$ ) ile aralarındaki ilişki anlamlı bulunduğundan, patoloji raporlarında belirtilmesi gereken önemli faktörlerden birisidir.

**Anahtar sözcükler:** Skuamöz diferansiyasyon, mesane karsinomu, akımsitometri.

### Squamous Differentiation In Transitional Bladder Carcinomas And Its Correlation With Grade, Stage, DNA Content, And Prognosis

#### SUMMARY

**Aims:** In this study, the correlation of squamous differentiation with tumor grade, stage, DNA content and prognosis was investigated in transitional cell carcinomas.

**Materials and Methods:** Cases of transitional cell carcinomas with squamous differentiation were histologically graded, (Mostofi), clinically staged (AJCC), and DNA content of tumor cells were determined with flow cytometry. These data were correlated with prognosis using Pearson chi square, Pearson correlation analysis and Kaplan-Meier analysis.

**Results:** Only 2 of 16 cases of grade I transitional cell carcinoma showed squamous differentiation. Among grade III cases 8 of 14 showed squamous differentiation, while 6 cases didn't. Only 3 of 17 stage I cases showed squamous differentiation; 14 cases didn't. Five of 11 stage II cases showed squamous differentiation; 6 cases didn't. Two out of 2 cases of stage III transitional cell carcinoma showed squamous differentiation. Out of 15 cases which had diploid DNA content, only 1 showed squamous differentiation while 14 didn't. Among 15 cases with aneuploid DNA content, 9 had squamous differentiation; 6 cases didn't. During the 4 years follow up period, only 1 of 20 cases of transitional cell carcinoma without squamous differentiation were fatal, while three of 10 cases with squamous differentiation were fatal.

**Conclusion:** While no direct correlation between squamous differentiation and survival could be demonstrated, since there was a significant relation between squamous differentiation and stage ( $p<0.05$ ,  $r=0.457$ ), grade ( $p<0.05$ ,  $r=0.472$ ) and DNA content ( $p<0.05$ ,  $r=0.566$ ), we believe that presence of squamous differentiation is an important finding that has to be indicated in pathology reports.

**Key words:** Squamous differentiation, bladder carcinoma, flowcytometry.

Mesane karsinomları üriner sistemin en sık izlenen tümörleridir.<sup>1,2,3</sup> Transizyonel hücreli karsinomlar (THK), mesanenin primer tümörlerinin %90'nını, skuamöz hücreli karsinomlar (SK) ise %5'ini oluşturur.<sup>2,4</sup>

Mesane tümörleri oldukça heterojendir. Bazıları

benign gidişli iken bazıları çok agresivdir ve metastatik hastalığa, ölüme yol açarlar. Bu prognoz farklılığının öngörüsü zordur, çünkü prognoza etkileyen faktör sayısı çoktur.<sup>5,8</sup> Tümörün histolojik çeşitlerinin prognostik öneminin olup olmadığı tam olarak açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte bazı

<sup>1</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, AYDIN

<sup>2</sup> İzmir SSK Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü, İZMİR

<sup>3</sup> İzmir SSK Eğitim Hastanesi Üroloji Bölümü, İZMİR

yayınlarında skuamöz ve glandüler diferansiyasyonlu tümörlerin tedaviye daha az yanıt verdikleri ileri sürülmektedir.<sup>1,6</sup>

Akımsitometrinin ürolojik patolojideki tanısal değeri ve önemi kabul edilmiştir. Akımsitometri optik bir sistem aracılığı ile hücrelerin yapısal özelliklerini belirleyen bir yöntemdir.<sup>9,11</sup>

Bu çalışmada THK da izlenen skuamöz diferansiyasyonun, en önemli prognostik faktörlerden olan tümör derecelendirmesi, evrenmesi yanısıra tümör hücrelerinde akımsitometrisi ile çalışılan DNA içeriği ve bu hastaların yaşam süreleri arasındaki ilişkinin anlamlılığını araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ YÖNTEM

SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümünde 1994-1995 yılları arasında incelenen 105 TUR ameliyat materyelinden, primer transizyonel hücreli mesane karsinomlu olguların 30' u çalışmaya alındı. Bu 30 olgunun seçilme nedeni; üroloji kliniğinde izlemleri düzgün olarak devam eden olgular olmasıdır.

Olguların H&E ile boyanmış ilk kesitleri incelenerek Mostofi dereceleme sistemine göre<sup>1,2</sup> olgular retrospektif olarak yeniden gözden geçirilerek, derece I-III ve klinik izlemi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Evrelendirme ise AJCC (American Joint Comitee on Cancer)'in kriterlerine göre yapılmıştır.<sup>1,2,13</sup>

Tümör hücrelerinin DNA içerikleri "Coulter Epics XL/ XL-MCL flowcytometry" cihazı ile çalışılmıştır. Bu çalışma için parafin kesitler cam tüplere aktarılarak distile su, mekanik irigasyon ve pepsin ile hücre süspansiyonu haline getirilerek naylon filitre 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 getirdi. Hazırlanan hücre süspansiyonlarının DNA içerikleri akımsitometri cihazında çalışıldı. Her süspansiyondan 1000-4000 arası hücre geçti. Hücrelerin DNA

içerikleri diploid ve aneuploid olarak değerlendirildi. Akımsitometrinin standardizasyonunu sağlamak amacı ile kontrol olarak, sağlıklı insan kanı, lösemili hasta kanı ve kontrol solüsyonu kullanıldı.

Hastaların izlemi ortalama 4 yıldır. İzlem; ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yılda ise 6 ayda bir sistoskopi yapılarak ve çalışma yapıldığı andaki son durumları öğrenilerek, Üroloji kliniği tarafından gerçekleştirilmiştir. Hastada nüks saptandığında izlemin kaçınıcı yılında olursa olsun izlem protokolünün başına dönülerek, 3 ayda bir yeniden izleme alınmıştır.

Olgulara ilişkin klinik ve histopatolojik verilerin istatistiksel değerlendirmeleri için tanımlayıcı istatistik (anterior ortalama, standart hata, standart sapma) ve analitik istatistik yöntemler (Pearson chi square, Pearson bağıntı analizi, Kaplan-Meier) kullanılmıştır. Veriler SPSS 8.0 programında değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

SSK İzmir Eğitim Hastanesi üroloji bölümünde transizyonel hücreli mesane karsinomu tanıları ile izlenen 30 hasta çalışmaya alındı. Bu 30 THK'lı olgunun 16 tanesi (n=16) (%53.0) transizyonel hücreli karsinom derece I (THK-I), 14 tanesi (n=14) (%47.0) derece III (THK-III) dü. Olgulardan 27'si erkek (%90.0), 3'ü ise (%10.0) kadındı. Cinsiyet ile SD arasında ilişki anlamlı değildir (p>0.05) (Tablo I). Yaşları 45-79 arasında değişen hastalarda ortalama yaş 64.00±1.58 (SD=8.65) olarak bulundu.

Otuz olgunun 10'unda (%33.3) skuamöz diferansiyasyon (SD) saptandı. Yirmi olgu (%66.7) SD göstermeyen THK'du.

THK-I Olan 16 (n=16) olgudan 14'ünde (%87.5) SD yokken, 2'sinde (%12.5) SD mevcuttu. THK-III (n=14) olan olguların 6'sında (% 42.9) SD izlenmezken 8'inde (%57.1) SD izlendi. SD ile tümör derecesi arasındaki ilişki anlamlı ve lineardır (p=0.010, r=0.472) (Tablo I).

Evre I (P1) (n=17) olan olguların 14'ünde

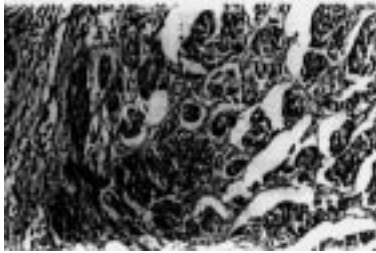
**TABLO I:** Bulgular ve istatistiksel değerlendirilmesi

		SD yok	SD var	X <sup>2</sup>	P	r
Cins	Erkek (n=27)	19 (%70.4)	8 (%29.6)	1.667	0.197	
	Kadın (n=3)	1 (%33.3)	2 (%66.7)			
Derece	THKI (n=16)	14 (%87.5)	2 (%12.5)	6.696	0.010***	0.472***
	THKIII (n=14)	6 (%42.9)	8 (%57.1)			
Evre	P1 (n=17)	14 (82.4)	3 (%17.6)	6.610	0.0037***	0.457***
	P2 (n=11)	6 (%54.5)	5 (%45)			
	P3 (n=2)	0 (%0.0)	2 (%100.0)			
DNA içeriği	Diploid (n=15)	14 (%93,3)	1 (%6.7)	9.600	0.002***	0.566***
	Anöploid(n=15)	6(%40.0)	9 (%60.0)			

(%82.4) SD yokken, 3'ünde (17.6) SD vardı. Evre II (P2) (n=11) olgulardan 6'sında (%54.5) SD yokken, 5'inde (%45.5) SD vardı. EvreIII (P3) olan 2 olgunun (n=2) 2'sinde de (%100.0) SD izlendi. Tümör evresi ile SD arasındaki ilişki anlamlı ve belirgindir ( $p=0.0037$ ,  $r=0.457$ ) (Tablo I).

Akimsitometri ile çalışılan DNA içeriği diploid olan (n=15) olgulardan 14'ünde (%93.3) SD yokken, sadece 1'inde (%6.7) SD vardı. Anöplid DNA içerikli olgulardan (n=15) 6'sında (%40.0) SD yokken, 9'unda (%60.0) SD izlendi. DNA içeriği ile SD arasında ilişki anlamlı ve belirgindir ( $p=0.002$ ,  $r=0.566$ ) (Tablo I).

Dört yıllık izlem süresi boyunca SD olmayan 20 THK'lu olgudan sadece birisi (%5.0) 21. ayda tümöre bağlı sekonder nedenlerden (akciğer metastazı) ölmüş, diğer 19 olgu (%95.0) ise yaşamlarını sürdürmekteydi. SD izlenen 10 THK'lu olgudan 3'ü (%30.0) izlemin 13., 15. ve 24. aylarında tümöre bağlı nedenlerden (akciğer ve beyin metastazı) ölmüşlerdir. Diğer 7 (%70.0) olgu ise 4 yıl (48 ay) boyunca yaşamlarını sürdürmekteydi.



**Resim 1:** Kas tutulumu ve skuamöz diferansiyasyon gösteren tümör alanları. H&E x 200.

## TARTIŞMA

Mesane karsinomları tüm malign tümörler içinde %3-7 oranında bildirilmektedir.<sup>1,4</sup> Mesane karsinomları üriner sistemin en sık izlenen malign tümörleridir.<sup>1-3</sup> Mesane karsinomu erkeklerde kadınlara göre daha sık (4/1) izlenir.<sup>1,5</sup> Çalışmamızda bu oran 9/1 olarak saptanmıştır. THK'lu 3 kadın olgudan 2'si (%66.7) SD gösterirken, 1'i (%33.3) SD göstermiyordu. Yirmiyedi erkek olgudan 8'inde (%29.6) SD izlenirken, 19'unda (%70.4) Bulgulara göre SD ile tümör derecesi arasındaki ilişki belirgindir ( $p<0.05$ ,  $r=0.472$ ) (Tablo I).

İnvazyon derinliği önemli prognostik faktörlerden olup evrelemenin temelini oluşturmaktadır. Bulgularımıza göre SD ile evre arasındaki ilişki mevcut ve anlamlıdır ( $p<0.05$ ,  $r=0.457$ ) (Tablo I). Bu bulgular skuamöz diferansiyasyonlu THK olguların genellikle yüksek dereceli ve yüksek evreli tümörler olduğunu düşündürmektedir.

Mesane metaplazi, kronik irritasyona karşı yanıtı yansıtan bir durumdur. Skuamöz, glandüler ve nefrojenik tip olmak üzere 3 tip metaplazi izlenir. Skuamöz metaplazi, schistosomiasisin endemik

olduğu bölgelerde veya mesane karsinomları ile birlikte izlenir.<sup>4,5</sup> Mesanede pür skuamöz hücreli karsinom seyrek ve mesane tümörlerinin sadece %5 ini oluştururlar.<sup>5</sup> Transizyonel hücreli mesane karsinomlarının ortalama %20'sinde skuamöz diferansiyasyon görülür.<sup>5</sup> Çalışmamızda klinik izlemi yapılan 30 olgudan 10'unda skuamöz diferansiyasyon görülmüştür (%33.3). Skuamöz diferansiyasyonu çalışmada biraz daha yüksek oranda görülmesinin elimizde olan 105 TUR materyelinden klinik izlemeleri düzgün yapılabilen derece I ve III olan olguları seçmemiz ve diğer olguları klinik izlem eksikliği nedeniyle çalışmaya alamayışımızla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Skuamöz diferansiyasyonlu mesane karsinomlarının pür transizyonel hücreli karsinoma göre daha kötü prognozlarıdır.<sup>1,4,5,12-14</sup> Tannenbaum ve arkadaşları skuamöz diferansiyasyonlu yüksek dereceli transizyonel hücreli mesane karsinomlarının prognozları ile pür skuamöz hücreli mesane karsinomlarının prognozlarının hemen hemen aynı olduğunu ileri sürmektedirler.<sup>6,7,11,8</sup> Lampham ve arkadaşları skuamöz diferansiyasyonu olan olgularda radyasyon tedavisine ve sistemik kemoterapiye yanıtın az olduğunu bu yüzden skuamöz diferansiyasyonun prognozu etkilediğini öne sürmüşlerdir.<sup>7</sup> Çalışmamızda SD izlenmeyen 20 olgudan birisi 21. ayda ölmüş, diğerleri 4 yıllık izlem süresi boyunca yaşamlarını sürdürmüştür. Bu olguların ortalama sağ kalım süreleri  $47\pm 1$  (%95 32;47) aydır. SD'lu 10 olgudan 3'ü ölmüş, 7 olgu ise izlem süresi boyunca yaşamlarını sürdürmüştür. SD'lu olguların ortama sağ kalım süreleri  $39\pm 5$  (%95 30;48) director Kaplan Meier, Log Rank istatistik değerlendirmelerine göre  $p=0.0541$  olarak bulunduğundan ( $p>0.05$ ) SD ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bulunana p değerinin ( $p=0.0541$ ) 0.05 ten çok az farklı olması ve olgu sayımızın, izlem süresinin azlığı nedeniyle daha geniş serilerde daha uzun izlem yapılan araştırmalarda yaşam süresi sonuçlarının farklı olabileceğini düşünüyoruz.

Bu bulgular bize derecelenimin ve evrelemenin dışında prognozu etkileyen faktörlerin olduğunu düşündürmüştür. THK bir kısmı iyi prognostik özelliklere sahip olmalarına karşın agresif seyir sergilemektedirler. Klinikteki bu heterojenitenin varlığı araştırmacıları tümör hücrelerinin DNA içeriklerini saptayan akimsitometri çalışmalarına yöneltmiştir. Akimsitometrisi ile çalışılan tümör örneklerinde zemindeki debrilerin ve stromanın sonuçları etkileyebileceği öne sürülmüş ancak bunların histogramları çok etkilemediği bir çok çalışmada kanıtlanmıştır.<sup>10,11</sup> Biz de olgularımızı seçerken, nekrozsuz ve kanama olmayan örnekler olmasına dikkat ettik. Yayınlarında hastalara uygulanan tedavi edici ajanların tümörlerde izlenen anormal DNA içeriğini yok ettiği belirtilmektedir.<sup>1,4-7</sup> Ancak biz olgularımızın ilk biyopsi örneklerine bu çalışmayı

uyguladığımız için böyle bir etkileşim söz konusu değildir. Çalışmamızdaki bulgularla SD ile tümör hücrelerinin DNA içeriği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ve bu ilişkinin belirgin ölçüde dikkati çektiğini gördük ( $p<0.05$ ,  $r=0.566$ ).

Hastaların yaşam süresi ile skuamöz diferansiyasyon arasındaki ilişkiyi anlamlı bulunmamıştır. Ancak bulgular ve değerlendirmeler ışığında skuamöz diferansiyasyon gösteren THK'ları n genellikle yüksek dereceli ve evreli, DNA içerikleri çoğunlukla anöploidi olan tümör grubundan olduğunu düşünmekteyiz. Tüm bunlardan dolayı THK'da hastanın tedavisini ve klinik gidişini yönlendiren faktörler arasında THK un iyi bilinen histopatolojik kriterleri, dereceleme, evreleme yanısıra skuamöz diferansiyasyonun da dikkatle araştırılması ve patoloji raporlarında belirtilmesi gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Eble J, Young H. Carcinoma of the Urinary Bladder; A Review of Its Diverse Morphology. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1997;14:98-108.
2. Zapatero A, Martin de Vilades C, Cerezol L, Arellano R. Invasive bladder cancer; a single institution experience with bladder sparing approach. *Int J Cancer* 2000; 90: 287-94.
3. Lamm D L, Torti F M. Bladder cancer. *Cancer J Clinic* 1996; 46: 93-112.
4. Koratitum MM, Metwallı NE. Changing age incidence and pathological types of schistosoma-associated bladder carcinoma. *The journal of Urology* 1995; 154:1714-1716.
5. Sakamoto N, Tsuneyoshi M. Urinary bladder carcinoma with neoplastic squamous component; a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 1992; 21: 135-141.
6. Ross R K, Jones P A. Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin Oncology* 1996; 23: 536-45 .
7. Lampham R, Path M, Gripman D. Pathologic prognostic parameters in bladder urethelial biopsy, transurethral resection and cystectomy specimens. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1997; 14: 109-122 .
8. Sufrin G. Editorial; Advances in diagnostic and prognostic markers of bladder cancer. *The Journal of Urology* 1997; 157: 83-84.
9. Klein F.A, Herr H W, Sogahi P.C, Detection and follow up of carcinoma of the urinary bladder by flowcytometry. *Cancer* 1982; 50: 389-92.
10. Hedley D, Freidlander M, Taylor I. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flowcytometry. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 1983; 31: 1333-1335.
11. Devane M, Darzynkiewicz A , Kostyrka M. Flowcytometry of low stage bladder tumors . *Cancer* 1982; 49: 109-118.
12. Gustafson H, Tribukait B, Espasti P. L, DNA pattern, histological grade and multiplicity related to recurrence rate in superficial bladder tumor. *Scand J Urol. Nephrol* 1982; 16: 135-139.
13. Kaubisch S, Lum B, Reese J. Stage T1 bladder cancer; Grade is the primary determinant for risk of muscle invasion. *The Journal of Urology* 1991; 146: 28-31.
14. 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* 1994; 24: 772-775.
15. 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 Reagon. *British J of Urology* 1996; 77: 70-73.
16. Ooms E C, Kurver H J, Veldhuzia R W. Morphometric grading of bladder tumors in comparison with histologic grading by pathologist. *Human Pathology* 1983; 14: 300-338.
17. Tannenbaum S I, Carson C C, Tatum A. Squamous carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1983; 22: 597-599.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Uzm.Dr.Fürüzan KACAR  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji  
Anabilim Dalı, AYDIN

Tel : 0 256 2124078-227

Email : furuzankacar@hotmail.com

Geliş Tarihi : 15.12.2000

Kabul Tarihi : 17.04.2001