

FLOW CYTOMETRY (FC)'NİN SOLİD DOKU TÜMÖRLERİNDE TANISAL VE PROGNOSTİK AMAÇLA KULLANIMI VE ADLİ TIPTAKİ YERİ

Prof. Dr. Yavuz ÖZORAN (*), Dr. Serhat GÜRPINAR (*)

ÖZET: Malign neoplazmlardan korunmada üç aşama üzerinde durulmaktadır; 1) Korunma: Günümüzde beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, gelecekte ise genetik manipulasyonlar önem kazanacaktır. 2) Erken tanı ve tedavi: Toplumun taranarak erken kanser olgularının saptanması ve tedavi edilmesi amaçlanmaktadır. Gelecekte ise bunun yerini genetik taramalarla ileri risk gruplarının saptanması alacaktır. 3) Yönlendirilmiş tedavi: Radikal cerrahi girişimler, ışın tedavisi ve ilaç tedavisinin saptanması için duyarlı hasta gruplarının tümör heterojenitesi, tümör ikilem süresi, tümör invazyon gücü gibi değişkenler açısından genetik değerlendirme zorunludur. Her üç aşamada da günümüzde ve gelecekte giderek artan oranda DNA analizi ve bunu için de FC çalışması önem kazanmaktadır. Derlemede çeşitli solid doku tümörlerinde sayısal değerler verilerek FC analizinin çeşitli nitelikleri (proliferasyon hızı, ploidi değeri, DNA indeksi, v.b.) tanı ve yönlendirilmiş tedavi için örneklenmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Flow cytometry, solid doku tümörleri, adli tıp

KEMİK VE KIKIRDAK LEZYONLARI

İltihabi, reaktif mezenkimal değişiklikler yalnızca yapısal niteliklerin temelinde benign ve malign kemik lezyonlarında ayırdedilemediğinden klinik, radyolojik nitelikler, histokimya, immünohistokimya, DNA ploidi hem tanısal hem de prognostik bilgi verir.

Malign osteosarkomlarda (medüller iskelet dışı süperfisiel juksta kortikal) aneuploidi yüksektir. Kondrosarkomda DNA yüksekliği malignite derecesi ile paraleldir, aneuploidi fibrosarkomda, yüksek benign fibröz tümörde ve düşük gradelilerde yoktur. İlginç olan Ewing'de agresif seyire rağmen diploidi vardır. Dev hücreli kemik tümöründe DNA tartışmalıdır, aneuploidi kordomanın içsel hücrelerinde karakteristiktir (1).

MEME TÜMÖRLERİ

- Aneuploidi meme karsinomunda % 50-90 bulunur, aneuploidi oranı tümör diferansiasyonu ile ilişkilidir, az diferansiyelerde yüksektir, ama histopatolojik tipten bağımsızdır, infiltratif duktal karsinomda yüksektir ve papiller tübüler kolloid ve iyi diferansiye duktal karsinomda düşüktür ama medüller karsinomda yüksektir.

- DNA aneuploidi meme karsinomunda yaşla artar.

- Tümör boyutu ile DNA kapsamı arasında zayıf ilişki vardır, 2 cm'nin üstündeki tümörlerde proliferatif aktivite yüksektir.

- Meme tümör estrojen reseptör pozitifliği normal DNA kapsamı ile ilişkilidir ve proliferatif aktivite düşüktür. Estrojen reseptör negatifliği aneuploidi ve proliferatif aktivite artışı ile birliktedir.

- DNA kapsamı ve proliferatif aktivite lenf nodu tutulumundan bağımsızdır, tartışmalıdır.

- Atipik DNA kapsamlı meme tümör insidansı ve proliferatif aktivite artışı menopozdan sonra artar.

- Hem DNA kapsamı hem de proliferatif aktivite total yaşam süresi ve hastalıklı süre ile ilişkilidir, diploidi ve tetraploidi ölüm risk düşüklüğü ile birliktedir, hipodiploidi hiper-tetraploidi ve multiploidi risk artışı gösterir.

- Genel olarak bu parametreler daha yaşlı postmenopozal hastalarda ileri prognostik anlam taşır. FC analizleriyle

nod negatif diploid DNA'lı yüksek SPF'li hastalar tarama programlarında bulununca kötü prognoz belirtisidir.

- DNA kapsamı geçici olarak stabildir ve tümör içi varyasyonu çok azdır, primer tümör ve metastaz varyasyonu azdır. Hücre siklus aktivitesi daha değişkendir. Bu parametrelerin doğru saptanmasında çok örnek gerekebilir.

- FC analizleri ince iğne aspirasyonunda ya da biyopsisinde kullanılabilir.

- FC analizi tedavi etkinliği ve tedavi seçimini sağlar. Sitomorfoloji ile birlikte DNA analizinin kullanılması prognostik olarak değerlidir. Yakın gelecekte multiparametrik DNA analizi klinik kullanıma girecektir; ilaç sitotoksitesi, DNA kapsamının prognostik anlamı morфометrik parametreler proliferatif aktivite, proliferatif antijen ekspresyonu ve diğer parametreler... Ama standadizasyon ve kalite kontrolü çözümler bekleyen konulardır (2).

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

- Bunlar bebek ve çocuklarda nispeten sık ve yetişkinde daha az siktir, ABD'de tüm karsinomların % 2'sidir. 1992'de her yıl 16.000 yeni vak'a ve yılda buna bağlı 12.000 ölüm saptanmıştır, fakat çok az FC çalışması bulunmaktadır. Özellikle medüloblastomda DNA analizi prognozda önemlidir, astroglial tümörlerde hasta bakımında önemlidir.

- Merkezi Sinir Sisteminde FC malign tümörlerde sayılıdır, hasta prognozu ile DNA kapsamı açısından ilişki bu nedenle kesin bilinmemektedir, astroglial tümörlerde agresif tümör kötü sürviv aneuploidi ile birliktedir. Çocukluk tümörlerinde -medüloblastom ve nöroblastom- aneuploidi sürvivle kayda değer pozitif ilişkidir. İleri proliferatif lezyonlarda kemoterapötik etkenler verilmelidir. Nükleer DNA kapsamı klinik agresif davranışta (rekürrens, beyin invazyonu, serebral ödem), beyin meningiomları ve klinik olarak rutin histopatolojide önemlidir.

- Nöroepitelial tümörler ve supepandimomda prognostik açıdan yalnızca iki çalışma olduğu için birşey söylenememektedir (3).

DERMATOLOJİK LEZYONLAR

- Diğer kısımlardaki tümörlerden daha az ilgi çekmiştir, sipesmenlerin teknik hazırlama zorlukları bulunmaktadır.

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

DNA kapsam ve proliferatif aktivite malign melanom erken evresinde premalign pigmentli lezyonlarda uveal melanomda incelenmiştir.

FC, deri lezyonlarında araştırılmamış bakir bir alandır. Aşağıdaki gibi durum özetlenmiştir;

Erken malign melanomlarda DNA aneploidi histolojik parametredir. Bu hastalıkta DNA ploidi prognostik bir indikatördür. Bazı çalışmalarda bağımsız bir faktördür. Proliferatif aktivite üzerinde durulmaktadır.

- DNA ploidi ve proliferatif aktivite artışı pigmentli deri lezyonları ve uveal melanomlarda malign potansiyeli gösterir. Fakat prognostik anlamı bilinmiyor.

- Skuamöz hücreli karsinom ve diğer deri tümörlerinde çok az DNA çalışılmıştır. Bu nedenle de diploidi, proliferatif aktivite anlamı bilinmemektedir, araştırmalara gerek vardır (4).

ENDOKRİN TÜMÖRLER

Endokrin tümörlerde, malign olanlarda da benign olanlarda da DNA aneploidi bulunmuştur. Biyolojik mekanizması açıklanamamıştır. Örneğin; 44 hipofiz, 49 tiroid, 54 paratiroid, 17 adrenal adenom retrospektif değerlendirilmiştir. %95 oranında DNA histogramı sağlanmıştır. Ama hipofiz adenomlarında % 29, tiroide % 25, paratiroidde % 35, adrenalde % 53 nondiploid bulunmuştur. Tiroid ve paratiroid adenomlarının diploid olanları nondiploid olanlardan daha düşük ortalama yaşta idi, hastaların herhangi birinde konservatif cerrahi girişimden sonra metastatik hastalık bulunmadı. DNA aneploidi endokrin adenomlarda siktir, aneploidi varlığı benign histolojik tanıyla uyuşmaz, bu durumda DNA'nın endokrin lezyonlarda klinik avantajı tartışmalıdır, fakat proliferatif aktivite daha anlamlı olabilir. DNA'nın adrenal, tiroid, paratiroid ve hipofiz tümörlerinde durumu aşağıda tartışılmıştır.

- Endokrin tümörlerde DNA analizinin sınırlı yararı vardır, proliferatif aktivite daha önemli prognostik endikatördür (5).

1. Endokrin tümörlerde malignler kadar benign olanlarda da anormal DNA olabilmektedir. Bu özellikle tiroid bezinde görülür, sonuç olarak DNA kapsamı endokrin lezyonlarda dikkatle yorumlanmalıdır ama proliferatif aktivite biyolojik agresif davranışın endikatörüdür.

2. Atipik DNA kapsamı adrenokortikal karsinomlarla sınırlıdır, biyolojik agresifliğin diğer nitelikleriyle bağdaşır, adrenokortikal karsinomda DNA kapsamı prognostik değildir, medüller tümörlerde de incelenmemiştir, bu konuda çalışmaya gerek vardır.

3. Paratiroid ve hipofiz lezyonlarında aneploidi insidans ve klinik anlamı tartışmalıdır. DNA aneploidi malign paratiroid tümörde agresif klinik davranışın işaretidir, bazı benign paratiroid lezyonları yüksek proliferatif aktivite gösterir. Bunun anlamı günümüzde açık değildir.

4. DNA aneploidi benign tiroid lezyonlarında olabilir, fakat varlığı kuşkuyla karşılanmalı ve olgunun histolojisi tekrar değerlendirilmelidir. Tiroid medüller ve folliküler karsinomlarında DNA aneploidi tümör agresifliğiyle paraleldir, fakat bağımsız prognostik anlamı belgelenmemiştir. Özellikle multiploidi kötü prognozla birliktedir. Endokrin tümörlerin sitogenetik karakterleri ve onkogeneaz az bilinmektedir.

BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ

- Nazofarenks tükrük bezleri ve iç kulakla ilgili tümörlerin FC'de DNA analizi sınırlı sayıdadır, henüz yetersizdir. Bu

bulgular özetle:

1- Nazofarenks skuamöz hücreli karsinomunda agresif kliniği gösteren DNA aneploidisi çoktur, DNA kapsamının prognostik anlamı tartışmalıdır. Proliferatif aktivite ise bilinmemektedir.

2- KBB tümörlerinde kemoterapiye cevap açısından DNA analizinin değerli bir geleceği vardır.

3- Adeno kistik karsinom da DNA kapsamı ve proliferatif aktivite çalışmaları sınırlı sayıdadır, diğer tükrük bezi tümörleri DNA aneploidisi proliferatif aktivite artışı ile birlikte agresif klinik davranış bağdaşmaktadır.

Bu parametrelerin klinik anlamı çözüm beklemektedir (6).

VÜCUT SIVILARI VE EFFÜZYONLAR

- Vücut boşluklarında ve aralıklarında sıvı birikimi hastalıkların tanısında hızlı ve kesin sonuç verebilir. İç organların vücut boşluklarının tümör metastazları effüzyona yol açabilir. Bu nedenle sitolojik incelenmesi tanı metodu olabilir. Sitolojide nadir negatif sonuçlar total hücre popülasyonunda yalnızca küçük oranda neoplastik hücreler içerebilir veya makrofajlar ya da reaktif hücrelerde bulunabilir. Sitokimya ve sitogenetiği içeren geleneksel sitolojiye ek teknikler araştırılmaktadır. Vücut effüzyonları FC analizi yapılmıştır, hızlı ve kesin hücresel parametrelerin analizi yapılabilmektedir, günümüzde yalnızca FC analizi üzerinde durulmaktadır (7).

İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİLERİ

Giderek daha çok kullanılması en az invaziv ve ucuz oluşu nedeniyle, tümör agresifliğini az bildirir ama DNA analizi ile sitopatoloji birleşince değeri artmaktadır. Tümör diferansiyasyon derecesi ile ters orantılı olarak DNA kapsamı artar. Tümör evresinden bağımsız olarak DNA kapsamı belirlenir. Tanısal değeri % 92'dir. Sensitivitesi % 91, spesifikliğı % 95'tir. uygun FC çalışması 700.000'nin üstünde hücre ile mümkündür.

- Vücut boşlukları sıvısının FC değerlendirilmesi ince iğne aspirat ve diğer sitolojik şipesmenler ümit vermektedir. 2 alanda sınırlanmıştır;

1- Prognostik bilgi verir, sitolojik tanıyı onaylar.

2- Hematopoetik neoplazmaların tanı ve sınıflandırmasında immünofenotipik analize olanak verir, böylece prognostik bilgi, tedavi planı ve hastalık rekürrensini monitörü mümkün olur.

- FC'nin sitopatolojideki geleceği analitik sensitivite ve spesifitesinin gelişimine bağlıdır, çeşitli ilaçların tedavi değerini de gösterebilir. Antijen ekspresyonlarını gösterebilir (8).

SİNDİRİM KANALI KANSERLER

- FC ploidi ve hücre siklus analizi sindirim kanalındaki tümör oluşumunun incelenmesi ve klinik prognoz tayininde değerli bilgi verir. Sindirim kanalı premalign lezyonlarında (Barrett özofagus, atrofik gastrit, iltihabi barsak hastalığı, kolonik polip) atipik DNA kapsamı kesin tedavi için malignite açısından yüksek risk gruplu hastanın farklanmasına yardımcıdır. Bu arada düşük risk gruplu hastanın hastalanmasından kaçınmayı da sağlar. Malign hastalığı olan hastalarda preoperatif endoskopik olarak alınan dokunun FC analizi tedavi seçiminde prognostik bilgi verir. FC DNA analizi ve proliferatif antijen ekspresyonu sindirim kanalı lezyonunda prognostik kesinliği vardır.

- Sindirim kanalında çekirdek DNA kapsamı tumor oluşumunda önemlidir, kolon kansinomu DNA analizi prognostik önemlidir.

- Kolonda premalign lezyon ayırımını sağlar. ÖZETLE:

1- Barret özofagusta DNA aneploidi displazi veya adeno kansinomu başlangıcını gösterebilir. Bağımsız bir faktör müdür yoksa displazi ve aneploidi ile birlikte oluşu adeno kansinomu gelişimi için alt bir risk grubu mu oluşturur, kesin sonuç uzun takiple mümkündür.

2- Özofagus kansinomu hastaların küçük bir grubunda nispeten iyi prognozla birlikte normal DNA bulunur. DNA aneploidi özofagus kansinomu kötü prognoz yüksek lenf nodu metastazı ve diğer klinik agresif hastalık niteliklerini gösterir.

3- Mide kansinomu anormal DNA önemli prognostik endikatördür. Kronik gastritde aneploidi varlığı bazı gastrik lezyonlarda malign potansiyeli gösterir.

4- Kolon kansinomu DNA prognostiktir, histolojik Grade gibi önemlidir, proliferatif aktivite ölçümü de ek bir parametre olarak önemlidir.

5- Rektum kansinomu DNA sınırlı prognostik değerdedir. Ümit vermektedir. İleri çalışma gerekir.

6- Karaciğer ve Safra kesesi kansinomu yeterli bilgi yoktur (9).

JİNEKOLOJİK MALİGNİTELER

- Yüksek morbidite ve mortalite yapan klinik önemli tümörlerdir, konvansiyonel histopatoloji yanısıra over ve endometrium malign tümör analizleri önemli prognostik değer taşımaktadır.

- SVS de DNA analizi teknik zorluğu vardır, imaj analizi daha yararlıdır.

- Serviks tümörlerinde retrospektif çalışmalar DNA kapsamı SPF tümör Grade'i ve biyolojik agresiflik açısından yakın ilişkili yaşama da paraleldir, tedaviyi yönlendirir.

- Sınırdaki malign tümörlerde biyolojik davranış açısından nükleer DNA kapsamı ve proliferatif aktivite önemlidir.

- Grade, Stage ve estrogen ekspresyonu DNA kapsamı ve proliferatif aktivite ile endometrium adeno kansinomu da bağlantılıdır (10).

AKCİĞER KARSİNOMU

Erkek ve kadında en sık görülen malignite erkeklerde prostat kansinomundan sonra ikinci, kadında meme ve kolorektal kansinomdan sonra üçüncü risktir, 1992'de ABD'de 168.000 yeni olgu vardır, 146.000 ölüm sayısı artmaktadır. Prognoz kötü olduğunu sürdürmektedir, 5 yıllık yaşam % 13'tür. % 70 hastada tanıda lenfatik veya uzak metastaz vardır. Histolojik olarak nonsmall (Epidermoidkansinom, Adenokarsinom, Büyük hücreli kansinom) ve küçük hücreli kansinom diye ikiye ayrılır. Tümör evresi malignite ve tam rezeksiyonda önemlidir. Nonsmall kansinom aneploidi % 65- % 100'dür. Multidiploid olanlar ploidilerden daha kötü prognozludur, proliferatif aktivite de önemlidir, Epidermoid kansinomda ploid evre lenf nodu tutulumu, nükleer grade, mitoz hızı ve tümör farklılaşmasında bağlantı yoktur. Bu nedenle adenokarsinomlarda çalışma yapılmaktadır.

PROLİFERATİF AKTİVİTE

"S" evresi yüksekse ve anormal DNA varsa metastaz kolay gelişir. Bu nedenle proliferatif indeks ve DNA kapsamı, morfolojik ve klinik kriterlerden bağımsız prognostik

faktörlerdir.

İNTRATÜMÖRAL HETEROJENİTE

Kemoterapi ve radyasyona farklı cevap verirler. 102 hastalık bir seride 5 yıl boyunca % 96 aneploidi, % 54 multiklonalite görüldü, yaşam süresi veya tümör ikilem süresi açısından aneploidi derecesi kayda değer olarak farklı idi.

KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM

% 66'sı diploid veya yakını, geri kalanı hiperdiploiddi. Sitolojik olarak hiperdiploidler yuvarlak oval çekirdekli ve ince granüllü kromatinli idi, nispeten kısa yaşam süresi vardı. Hiperdiploid DNA'da kemoterapiye iyi cevap 10 hastada 8'i, diploid yakını ise 18 hastada 2'si oldu. Çocukluk çağı lösemisi ve nöroblastomu gibi küçük hücreli kansinomlarda DNA aneploidi gösteren zincirler kemoterapötik etkenlerle selektif olarak harap edilir (11).

YUMUŞAK DOKU LEZYONLARI

Yalnızca yapısal immünohistokimyasal antijenlerin gösterilmesiyle bu tümörlerin biyolojileri anlaşılamamaktadır. DNA açısından henüz ön çalışma aşamasındadır. Ploid histolojik grade bağlantılı proliferatif aktivite ve DNA indeksi kullanılır. DNA kapsamı histolojik malignite derecesi tümör içi vasküler invazyon tümör boyutu ve hastanın cinsiyeti bağımsız faktörlerdir. Kemoterapi metastazsız süreyi uzatmaz, DNA çalışmaları ancak bazı tümörlerde önemlidir.

Yumuşak doku tümörlerinde DNA kapsamı ve proliferatif aktivite yeterince bilinmemekte, ancak çok önemli bir araştırma alanıdır. Tümörün biyolojik davranışı grade belirleyecektir. 11 histolojik benign 27 malign göğsel hücreli tümör FC ve imaj analizi ile incelendi, benign altısı diploiddi, diğeri nondiploiddi, malignlerde düşük ve intermediette sekizi diploiddi, ileri gradede 17'den ikisi diploiddi. Aneploid benignlerin hiçbirisi agresif davranmadı, malignlerde ise DNA kapsamıyla malignite paraleldi. Diploidlerin yalnızca biri kötü sonuçlandı, nondiploid üçü tekrarladi, sekizi öldü. Buna göre; 1-DNA kapsamına göre benign-malign ayırımı yapılamaz. 2- Düşük ve orta malignler sıklıkla diploiddir, sarkomlarda klinik sonuç DNA kapsamı ile ilişkilidir. Rabdomyosarkom ploidisi açıktır hiperdiploidi diploidden daha iyi seyreder, tedavisi buna dayanmalıdır, diploid çıkarılmayan rabdomyosarkomlar tedavide yetersiz yüksek risk grubudur. Bu gruba başka tedaviler denenmelidir. Proliferatif kapasitenin tayini bazı lezyonlarda ümit vermektedir. Retrospektif ve prospektif çalışmalara rutine girmeden önce gerek vardır.

ERKEK GENİTAL SİSTEM

Prostat ve testis tümörleri infeksiyon dışı lezyonların çoğunluğudur, prostat kansinomu ile ilişkili çekirdek DNA kapsamının değerlendirilmesi ploidyle ilişkilidir. Tek başına histolojik nitelik güvenilir olmamaktadır. Testis tümör analizinde histogenezinde de önemlidir. Günümüzde prognostik değer bilinmemektedir, fakat testis kansinomu histopatolojije ek olarak önem kazanacağı düşünülmektedir.

Büyük klinik potansiyeli olan erkek genital sistem DNA analizi kaynakları bulguları:

- TUR'la alınan materyelde histolojik tanı lojistik problemler fokal neoplazi tanısında görülebilir. Işın ve iyot 125 implantasyonlarındaki sonuç bilinmemektedir.

- Nondiploit DNA'lı prostat adenokarsinomda yüksek hastalık ilerleme riski, tümör rekürrens kısa yaşam süresi nondiploidlerdedir. Çoğu çalışmada klinik evrede farklı DNA kapsamı prognostiktir. Diğer solit tümörlerden farklı olarak prostat adenokarsinomda tetraploidi yaşam için avantaj sağlamaz. FC DNA analizi ve testis tümör kromozom analizi vitellus kese tümörlerinin primer germinal tümörlerden farklı histogenezi olduğunu göstermiştir. Seminom ve seminom dışı tümörler kromozom kaybindan geçen tetraploid yakını prokürsör hücrelerden köken alırlar ve atipik DNA kapsamı vardır. Vitellus kesesi tümörleri normal DNA kapsamı vardır. Atipik DNA testis tümörü ayırıcı tanısına yardımcıdır ve metastazlarda da testis ve ekstra gonadal alandan çıkan tümörleri ayırd etmede yardımcıdır (12).

DNA ANALİZİNİN KLİNİK UYGULAMALARI

FC, DNA analizi taze tespitli veya parafine dökülmüş dokuda uygulanabilir. Hızlı, kantitatif, objektif, tekrarlanabilir DNA analizi mümkündür. Dikkat edilmesi gerekenler:

- Günümüzde kanser tarama testi olarak FC, DNA analizi kullanılmaz. Patolojik tanı yöntemlerine ek bir yöntemdir. Seçilmiş klinik olgulara uygulanmalıdır. Eğer sipesen analizi özel bir soruya cevap isteniyorsa yapılır.

- Teknik, deney, rijit kalite kontrolü esastır.
- DNA histogramların klinik uyumu güçtür. DNA analizinin hasta bakımındaki sınırları bilinmektedir. Histograma uyum ilgili kaynaklara uyumla mümkündür.

- Malignitenin araştırılmasında kullanılmaktadır.
Genel malignitelerde aşağıdaki alanlarda çok tecrübe elde edilmiştir;

- FC'lerde 1 veya 2 kromozomda, hücre klonlarında DNA kapsamı ayırd edilmektedir. Tüm kromozomların % 4 farkı vardır.

- Benign-malign ayırımında yardımcıdır, ama benign endokrin tümörlerde agresif klinik olmasa da atipik DNA bulunmuştur, bu araştırılmaktadır. Bir dokuda fokal malignite varsa bunu histolojik tanıdan daha üstün olarak saptayabilir. Normal histolojik dokuda anormal DNA bulunması yoğun klinik takibi gerektirir.

- Çoğu malignitede proliferatif kapasite ile yaşam süresi arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır.

- Over karsinomu, erken meme karsinomu, kolorektal karsinom, nonsmal karsinom, akciğer karsinomu, mesane karsinomunda aneuploidi yaşam kısıtlılığını belirtir, bağımsız prognostik değişkendir. Endometrial karsinom, renal karsinom, prostat karsinomu, multiple myelom, bazı lenfomalar, melanoma, Wilms tümörü ve diğer kanserlerde aneuploidi varlığı kötü prognoza birliktedir. Fakat bağımsız bir faktör değildir. ALL, nöroblastom gibi bazı tiplerde aneuploidi pozitif prognostik indikatördür, çünkü kanser tedavisi aneuploid hücreleri selektif olarak harap eder. Ploidinin beyin tümörleri, pankreas karsinomu, yumuşak doku tümörü gibi bazı tümörlerde anlamı bilinmemektedir. Proliferatif aktivitenin klinik önemi ploid değeri değerlendirilmesinden daha zordur, teknik değişkenler çok az standart matematik model mümkündür. Çoğu tümörde proliferatif aktivite ve ploid bağdaşır. Diploid tümörlerde FC dışı taramalarda gözden kaçan proliferatif

aktivite özellikle lenfoma ve lösemide önemlidir, aneuploide % 20-30'dur. Rezidüel hastalığı saptamak için FC nadir hücreleri diğer kanser tiplerinde olduğu kadar hematolojik malignitelerin erken rekürrensinde de kullanılır. FC DNA analizi vücut sıvıları ve efüzyonlarda malignite tanısında çok önemlidir. Multiparametrik DNA ölçümleri, proliferatif aktivite immünofenotipik markerler tümör antijenleri hormon reseptörleri enzimler onkogenler büyük ölçüde FC'nin prognostik ve diagnostik değerini artırmaktadır.

FLOW CYTOMETRY'NİN ADLİ TIPTAKİ UYGULAMA ALANLARI KRİMİNAL ABORTUS AYIRIMI

Abortüsün spontan veya kriminal olup olmadığından kuşku olduğunda flow cytometry kullanılarak abortüs materyelinde genetik bozukluk bulunursa olay tıbbi nedenlere bağlanabilir. Aksi halde kriminal olduğu kabul edilir.

BABALIK TAYİNİ

Doğum öncesi amnion sıvısından elde edilen fibroblast ve epitel hücre kültürlerinde DNA analizi ve/veya HLA tayini ile babalık şüphesi olan kişinin aynı nitelikleriyle kıyaslı çalışma yapılabilir.

Standart kan Rh faktörü ile yalancı negatiflik söz konusu olabilir. Bu nedenle DNA çalışması ile yanlış sonuçtan kaçınmak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Heliö H. Karaharju E, Nordling S. Flow cytometric determination of DNA content in malignant and benign bone tumours. *Cytometry* 6:165-171.1985.
2. Abandowitz H.M. Ow KT, Hardy D. Keightley DD. Sarfaty GA. Nash AR. Relationship between flow cytometric parameters, and menopausal status in breast cancers. *Oncology* 44:24-29.1987.
3. McKeeber PE. Feldenzar JA? McCoy JP. et al. Nuclear Parameters as prognostic indicators glioblastoma patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 49:71-78.1990.
4. Steijlen PM. Hamm H. van Erp EJ. Johnson JP. Ruiter DJ. Bröcker EB. Immunohistologic evidence for the malignant potential of congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 92:366-370.1989.
5. Joensuu H. Kleini PJ. Comparison of nuclear DNA content in primary and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 89:35-40.1988b.
6. Hemmer J. Schön E. Kreidler J. Haase S. Prognostic implications of DNA ploidy in squamous cell carcinomas of the tongue assessed by flow cytometry. *J. Cancaqer Rest clin oncol* 116:83-86.1990.
7. Riley RS. Silverman JF. Applications of flow cytometry in clinical cytology. In Schmidt WA. Miller TR. Katz RL. Silverman JF. Ashton HR. (eds.). *Cytopathology Annual* 1993. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993 pp 115-145.
8. Frable WJ. Needle aspiration biopsy: Past, present. and future. *Hum Pathol* 20:504-517, 1989.
9. Friei JV. Troster MM. Cramer HM. Martinez VJ. Cook M. DNA flow cytometry of large-bowel biopsies showing the adenoma tissue predicts the Ultimate nature of the lesions. *Can J. Surg* 34:343-348, 1991.
10. Boring CC. Squires TS. Tong T. Cancer Statistics. 1992. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 42:19-38.1992.
11. Abe S. Tsuneta Y. Makimura S. Itabashi K. Nagai T. Kawakami Y. Nuclear DNA content as an indicator of chemosensitivity in small cell carcinoma of the lung. *Anal Quant sitol Histol* 9:425-428.1987b.
12. Zimmerman A. Aneuploidie bei malignen hodentumoren und ihren Lymphknotenmetastasen urologe A. 19:391-396.1980.