

BAZI SOLİD DOKU TÜMÖRLERİNDE FLOW SİTOMETRİK İNCELEME SONUÇLARI VE PROGNOSTİK DEĞERLERİ (11 ADET OLGU SUNUMU)

Dr. Gökhan HAROVA (*)

Bu çalışmada, KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalında, histopatolojik tanısı verilmiş 11 adet neoplazm'ın parafin bloklarından flow sitometrik inceleme yapıldı. Elde edilen veriler ilgili literatür eşliğinde gözden geçirildi.

OLGU 1: (B-1526-94), 20 yıldır multinodüler guatrı olan 65 yaşında erkek hasta son birkaç aydır guatrının hızla büyüyerek nefes darlığına yol açması üzerine müracaat etmiş. Fizik muayenede ayrıca servikal lenfadenopati saptanmış. Fakülte hastanesi dışında bilateral total tiroidektomi yapılan hastanın tiroid dokusu gönderilmiş. Histopatolojik incelemesinde sol lobda tiroid kapsülünü invaze ederek dışarıya açılan **Hurtle hücreli karsinom** izlendi. Servikal lenf nodlarının durumu hakkında bilgi edinilemedi.

Flow sitometrik incelemede; **Peridiploidik aneplodidi** saptandı. DNA indeksi (D.İ.) 1.321 idi. Sayılan hücre totalinin 17.7%'si aneplodidik piki oluşturmaktaydı. Neoplazm yüksek proliferasyon aktivitesi gösteriyordu. S-phase fraction (SPF): 11.4%.

Hurtle hücreli karsinomlarda aneplodidi 51 % oranında izlenmekte olup prognostik anlamı vardır (1). Anormal DNA varsa yaşam süresi kısalmış (özellikle multiploidi). Aneplodidi, hastanın yaşı, lenf nodu tutulumu ve kapsül dışı tümör yayılımı bağımsız prognostik faktörlerdir. Ayrıca tiroid tümörleri genelinde SPF 2.5% den yüksek ise prognozu olumsuz etkilemektedir (2).

OLGU 2: (B-1768-94), 78 yaşındaki erkek hasta sol femur 1/3 proksimal shaftında patolojik kırık sonucu opere edilmiş. Lezyon kürete edilerek patoloji laboratuvarına gönderilmiş. Histopatolojik incelemede **folliküler tiroid karsinomu metastazi içeren kemik dokusu** izlendi.

Flow sitometrik analiz: G0/G1 fazındaki hücrelerin 94.5% oranında ve SPF'nin 5.5% oranında olduğu **diploidik** hücre popülasyonu izlendi.

Folliküler tiroid karsinomunda 61% oranında aneplodidi izlenebilmektedir (1). Tümör agresifliğiyle paralel olarak artmaktadır. Cinsiyet ve bölgesel lenf nodu tutulumu ile ilişkisizdir (3). Aneploidinin hastanın yaşı, lenf nodu tutulumu, kapsül dışı tümör yayılımı gibi bağımsız prognostik faktör olduğu öne sürülmüşse de kesin olarak belgelenememiştir. Ancak, uzak metastaz için DNA kapsamı bağımsız prognostik faktör değildir (1,3).

Olguda, tiroidin primer odak açısından incelenmesi hastanın başka bir merkeze sevk edilmesi dolayısıyla yapılamamıştır. Ancak, palpasyonla herhangi bir lezyon olmadığı biliniyor.

Sonuç olarak endokrin tümörlerde DNA analizinin sınırlı yararları olduğunu, özellikle tiroid bezinde malign lezyonlar kadar benign olanlarda da anormal DNA kapsamı izlenebileceğini belirtmekte fayda vardır.

OLGU 3: (B-1681-94), 95 yaşındaki kadın hasta 3 yıldır sol ayak topuğundaki giderek büyüyen ve iyileşmeyen yara şikayetiyle başvurmuş. Fizik muayenede 2x2 cm boyutlarında üzerinde granülasyon dokusu bulunan yüzeyden kabarık, sınırları düzgün koyu renkli lezyon tespit edilmiş. Eksizyonel biyopsi materyelinde **nodüler tipte malign melanom** (Clark 4) izlendi.

Flow sitometrik analiz; D.İ. 1.604 olan **triploidiyeye** yakın değerlerde **aneplodidi** izlendi. Diploid hücrelerde G0/G1 77.8%, SPF 22.2% oranında olup mitoz hızı düşüktü. Aneplodidi gösteren hücrelerin oranı 26.9%.

Erken malign melanomlarda DNA aneplodidi histolojik parametre olarak değerlendirilmektedir ve prognostik bir indikatördür (4). Aneplodidi, multiklonalite, hipertetraploid nitelikler, SPF yüksekliği kötü prognoz belirleyicisidir. Olgumuzda olduğu gibi DNA kapsamı ile Clark derecelendirmesi paralellik gösterir (5).

OLGU 4: (B-2441-94), 75 yaşında kadın hasta, 1.5 yıldır alın bölgesinde büyüyen ülserle vegetan kitle varmış. Eksizyonel biyopsi sonucu **iyi diferansiye epidermoid karsinom** tanısını almış.

Flow sitometrik analiz; Yüksek sentez hızına (SPF 70%) sahip, mitoz hızı baskılanmış (G0/G1 29.2%, G2/M 0.8%) **diploidik** hücre popülasyonu izlendi.

Sentez hızının yüksek olmasına rağmen mitoz aktivitenin çok düşük oranda olması iki şekilde açıklanabilir. Ya hasta tedavi görmektedir veya incelemeye alınan doku parçası geniş nekroz alanları içermektedir. Hastanın herhangi bir tedavi görmediğini bildiğimize göre olasılıkla incelemeye alınan doku parçasının nekrotik alanlara ait olduğu düşünülebilir. Literatür verilerinde keratoakantom ve iyi diferansiye epidermoid karsinomlarda diploid veya diploidiyeye yakın değerler izlendiği bildirilmektedir. Kötü prognozlu epidermoid karsinomlarda 16.7% oranında aneplodidi izlenmektedir. Proliferatif aktivite 20.2% oranına kadar izlenebilir (6).

OLGU 5: (B-1941-94), 20 yaşında kadın hasta S.A.T'ne göre 14 haftalık gebeliği mevcutmuş. Ultrasonografide anembriyonik gebelik tespit edilmesi üzerine terapötik küretaj uygulanmış. B H.C.G 75000 ü gibi gebelik için normal sayılabilecek düzeyde ölçülmüş. Küretaj materyalinin histopatolojik tanısı **parsiyel mol hidatiform** ile uyumluydu.

Flow sitometrik analiz; D.İ. 1.483 olan belirgin bir **triploidik aneplodidi** izlendi. Aneplodidik siklustaki hücrelerin oranı 23%, SPF oranı 8.4% idi. Diploid siklustaki hücrelerin proliferatif aktivitesi aneplodidik siklusla çakıştığı için değerlendirilmedi, ancak her iki siklusun ortalama SPF oranı 1.9% idi.

Olgumuz, parsiyel mol hidatiformlarda triploidinin yüksek oranda görülmesi ile uyumluydu. Komplet mol hidatiformlarda ise diploid veya hiperdiploid izlenmektedir (7, 8).

* K.T.Ü Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı, Araştırma görevlisi

Yüksek proliferasyon oranı persisten trofoblastik hastalıklar da premalign potansiyeli açıklamaktadır (9). Prognoz genellikle DNA ploidi ile daha iyi korelasyon göstermekte, proliferatif aktivite ile uyum göstermemektedir (10).

OLGU 6: (B-1648-94), 65 yaşında erkek hasta BPH ötanısı ile açık prostatektomi uygulanmış. Histopatolojik tanı **Prostat adenokarsinomu** (Gleason skorlamaya göre, Grade IV) olarak verildi.

Flow sitometrik analiz; **Diploidi** izlendi. SPF 6.7% oranında olup hafif artmıştı.

Prostat adenokarsinomlarında 58% oranında aneplöidi gösterilmiştir. Yüksek SPF ve aneplöidi varlığı kısa intervaleri ve kısa yaşam süresini göstermektedir. Aneplöidi görülme oranı ile tümör grade'i anlamlı ilişkili bulunmuştur (11). Markerlerin negatifliği de aneplöidi ile paralellik gösterir. Diploidik tümörlerde serum PSA miktarının 4 ng/ml'den az (85-100%) olduğu öne sürülmektedir (12). Olgumuzda serum PSA ölçüm yapılmamıştı.

OLGU 7: (B-1678-94), 10 yaşındaki erkek çocuk hasta ekzoftalmus ve sağ periorbital kitle nedeniyle opere edilmiş. Ekstrakranial, ektradural, temporal kasın altında zigomatik kemiği erode ederek orbitaya girmiş, zigomatik arkın altında frontal ve temporal yayılmış, beyaz, kısmen sert tümör dokusu eksizyonu yapılmış. Histopatolojik incelemede **Ewing sarkomu** izlendi.

Flow sitometrik analiz; Düşük proliferasyon hızına (SPF 0.9%) sahip **diploidik** hücre popülasyonu izlendi. (G0/G1 92%, G2/M 7.1%).

Ewing sarkomunda Flow sitometrik bulgular hakkında fazla bilgi yok, az çalışılmış. Agressif seyire rağmen diploidi izlenebiliyor (13).

OLGU 8: (B-797-94), 61 yaşında kadın hasta, sol memesinde 2.5 cm çapında kitleye önce insizyonel biyopsi daha sonra simple mastektomi uygulanmış. Histopatolojik tanısı **infiltratif duktal karsinom**.

Estrojen reseptörü (++), Nükleer ve histolojik grade'i 2, yer yer belirgin fibrozis, iltihabi infiltrasyon, periferik sinir invazyonu saptanmıştı.

Flow sitometrik analiz; D.İ. 1.458 olan **triploidik aneplöidi** izlendi. İncelemeye alınan hücrelerin 56% sı aneplöidik sıklısta, 43,4%'ü diploidik sıklısta bulunmaktaydı. İki sıklusun iç içe girmesi dolayısıyla proliferatif indeks belirlemedi.

Olgu 9 ile beraber değerlendirildi.

OLGU 9: (B-339-94), 47 yaşında kadın hastada sağ memesinde 1 cm çapında kitlenin insizyonel biyopsisinde malignite izlenmesi nedeniyle sağ modifiye radikal mastektomi uygulanmış. Histopatolojik tanısı **İnfiltratif duktal karsinom** olup aksillada 9 adet reaktif hiperplazik lenf nodu izlenmişti. Estrojen reseptörü (+), Nükleer ve histolojik grade 2, şiddetli fibrozis izlendi.

Flow sitometrik analiz; D.İ. 0.901 olan **hipodiploidik** pik izlendi. Diploidik hücre popülasyonu oranı 62%, SPF oranı 13.1% idi.

İnfiltratif duktal karsinomda aneplöidi 50-90% arasında izlenir. Aneplöidi varlığı ve yüksek proliferatif aktivite kötü prognozu gösterir (14, 15). Aneplöidin histopatolojik tipten bağımsız olup tümör diferansiyasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (16). Aneplöidi izlenme oranı yaşla, tümör boyutu (2 cm den büyükse) ile ilişkili olarak artar (17). Estro-

jen reseptörü pozitif olanlarda daha düşük oranda izlenir. Bunlarda proliferatif aktivite de düşüktür. Hipoploidi, hiper-tetraploidi ve multiploidide kötü prognoz izlenir (18). Yaşlı postmenapozal hastalarda ileri prognostik anlam taşır (19).

OLGU 10: (B-1776-94), 80 yaşında kadın hasta. Mide arka duvarını total olarak tutan ve linitis plastica şeklinde kalınlaştıran diffüz karsinom nedeniyle total gastrektomi uygulanmış. Histopatolojik olarak da **diffüz karsinom** olarak tanımlanan neoplazm serozal yağ dokusuna kadar invaze olup büyük ve küçük kurvatürde toplam 9 adet lenf nodunda metastazı vardı.

Flow sitometrik analizde **diploidi** izlendi. SPF 3.7% oranında, G0/G1 92.1%, G2/M 4.2% oranında idi.

Mide karsinomlarında neoplazmın stage'i ile ilişkili olarak artan oranlarda aneplöidi izlenebiliyor. Prognostik anlamı var. Yaşlılarda aneplöidi daha yüksek oranda izleniyor (20). Tümör içinde bölgesel DNA heterojenitesi var (21).

OLGU 11: (B-1631-94), 34 yaşındaki erkek hastada submandibuler lenfadenomegaliden alınan insizyonel biyopside metastatik karsinom rapor edilmesinden sonra nazofarenksteği şüpheli lezyondan alınan punch biyopside **in-diferansiye karsinom** saptandı.

Flow sitometrik çalışmada yüksek proliferasyon aktivitesi (SPF 11.9%) gösteren **diploidik** hücreler izlendi.

Nazofarenks karsinomlarında aneplöidi sıklıkla izlenmesine rağmen prognostik anlamı tartışmalıdır (22, 23).

KAYNAKLAR

1. Klei PJ, Joensuu H, Eerola E. DNA aneuploidy in anaplastic carcinoma of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 89:154-159, 1988a
2. Hrafnkelsson J, Stal O, Eneström S, et al. Cellular DNA pattern, S-phase frequency and survival in papillary thyroid cancer. *Acta Oncol* 27:329-333, 1988.
3. Joensuu H, Klei PJ: Comparison of nuclear DNA content in primary and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 89:35-40, 1988b
4. Von Roenn JH, Kheir SM, Wolter JM, Coon JS. Significance of DNA abnormalities in primary malignant melanoma and nevi, a retrospective flow cytometric study. *Cancer Res* 46:3192-3195, 1986.
5. Brtkowiak D, Schumann J, Otto, FJ, Lippold A, Drepper H. DNA flow cytometry in the prognosis of primary malignant melanoma. *Oncology* 48:39-43, 1991.
6. Randall MB, Geisinger KR, Kute TE, Prichard RW. DNA content and proliferative index in cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Am J Clin Pathol* 93:259-262, 1990.
7. Kajii T, Ohama K. Androgenetic origin of hydatiform mole. *Nature* 268:633-634, 1977.
8. Vassilakos P, Tiotton G, Kajii T. Hydatiform moles: two entities. *Am J Obstet Gynecol* 127:167-170, 1977.
9. Lage JM. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 36:31-35, 1991.
10. Martin DA, Sutton GP, Ulbright TM, Sledge GW Jr, Stehman FB, Ehrlich CE. DNA content as a prognostic index in gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 34:383-388, 1989.
11. Lee SE, Currin SM, Paulson DF, Walther PJ. Flow cytometric determination of ploidy in prostatic adenocarcinoma: A comparison with seminal vesicle involvement and histopathological grading as a predictor of clinical recurrence. *J Urol* 140:769-774, 1988.
12. Nativ O, Myers RP, Farrow GM, Therneau TM, Zincke H, Lieber MM. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 144:303-306, 1990.
13. Mellin W, Dierschauer W, Hiddemann W, et al. Flow cytometric DNA analysis of bone tumors. *Curr Top Pathol* 80:115-152, 1989.
14. Bichel P, Poulsen HS, Andersen J. Estrogen receptor content and ploidy of human mammary carcinoma. *Cancer* 50:1771-1774, 1982.
15. Olszewski W, Darynkiewicz Z, Rosen PP, Schwartz MK, Melamed MR. Flow cytometry of breast carcinoma: I. Relation of DNA ploidy level to histology and estrogen receptor. *Cancer* 48:980-984, 1981a.
16. Fallén AG, Franzen SA, Auer GU. Predictive value of nuclear DNA

- content in breast cancer in relation to clinical and morphologic factors. A retrospective Study of 227 consecutive cases. *Cancer* 62:521-530, 1988b.
17. Cornelisse CJ, van de Velde CJ, Caspers RJ, Moolenaar AJ, Hermans J. DNA ploidy and survival in breast cancer patients. *Cytometry* 8:225-234, 1987.
18. Coulson PB, Thornthwaite JT, Wolley TW, Sugarbaker EV, Seckinger D. Prognostic indicators including DNA histogram type, receptor content, and staging related to human breast cancer patient survival. *Cancer Res* 44:4187-4196, 1984.
19. Berryman IL, Harvey JM, Sterrett GF, Papadimitriou JM. The nuclear DNA content of human breast carcinoma. Associates with clinical stage, axillary lymph node status, estrogen receptor status and outcome. *Anal Quant Cytol Histol* 9:429-434, 1987.
20. Yonemura Y, Sugiyama K, Fujimura T, et al. Correlation of DNA ploidy and proliferative activity in human gastric cancer. *Cancer* 62:1497-1502, 1988.
21. Sasaki K, Takahashi M, Hashimoto T, Kawachino K. Flow cytometric DNA measurement of gastric cancers. Clinicopathological implications of DNA ploidy. *Pathol Res Pract* 184:561-566, 1989.
22. Kokal WA, Gardine RL, Sheibani K, et al. tumor DNA content as a prognostic indicator in squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Am J Surg* 156:276-280, 1988.
23. Costello F, Mason BR, Collins RJ, Kearsley JH. A clinical and flow cytometric analysis of patients with nasopharyngeal cancer. *Cancer* 66:1789-1795, 1990.