

Chromosome and flow cytometric studies of urinary bladder cancer

Citation for published version (APA):

Smeets, A. W. G. B. (1987). *Chromosome and flow cytometric studies of urinary bladder cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19870703as>

Document status and date:

Published: 01/01/1987

DOI:

[10.26481/dis.19870703as](https://doi.org/10.26481/dis.19870703as)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter IX

Summary

Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the urinary bladder has an unpredictable natural history with respect to recurrence and progression. In the daily urological practice the most important diagnostic and prognostic factors of this cancer are its stage and grade as established by histopathological examinations. More information, especially about the prognosis, is required. Chromosomal analysis and DNA-flow cytometry are considered as important methods for a further elucidation of the biological properties of bladder cancer. In this study investigations on chromosomal changes and DNA content of bladder tumor cells are described. The first goal was to develop a useful technique to obtain recognizable chromosomes from as many tumor specimens as possible. Initially in only 42% of the tumor specimens examined, chromosomes were recognized, mainly after short term culture. A more reliable technique is described in this thesis resulting in recognizable chromosomes in 93% of the tumors.

To obtain single cell suspensions from the solid tumor specimens, for flow cytometry as well as for chromosomal analysis, mechanical treatment appeared better than enzymatical disaggregation.

The chromosomal data were correlated with the histopathological classification of the tumor and with the clinical course of the patient. In non-invasive tumors (Ta) almost exclusively cells in the near diploid region (≤ 49 chromosomes) were found, in contrast to invasive (T1-T4) lesions, which showed strongly hyperdiploid chromosome numbers (> 49). In well differentiated tumors (G1) the vast majority of cells was in the near diploid region, and in poorly differentiated (G3) tumors in the strongly hyperdiploid region. In intermediate tumors (G2) both groups were present. Near diploid tumors recur much later than the hyperdiploid cases. Progression of the tumor is observed significantly more often in tumors with hyperdiploid cells than in near diploid lesions.

The discriminating power of flow cytometry after labeling the cells with antibodies to cytokeratin was better than without labeling. After use of these antibodies the percentage of cells in the different phases of the cell cycle could be estimated reliably. However, the tumors with an abnormal karyotype but with a chromosome number in the near diploid range, could not be discriminated by flow cytometric estimations.

Non-random chromosome aberrations were established after banding the chromosomes of the tumor cells. The loss of chromosome #9 and deletion of a part of chromosome #10 seem primary alterations in the process of bladder oncogenesis. Aberrations in number or structure of the chromosomes #1, #7, #11 and #17 are possibly secondary steps in the development of bladder cancer.

Samenvatting

Zowel het recidiveren als de progressie in groei van kanker van het overgangsepitheel van de urineblaas is onvoorspelbaar. In de urologische praktijk worden tumorstadium en tumorgraad, zoals vastgesteld door histopathologisch onderzoek, als belangrijkste diagnostische en prognostische factoren gehanteerd. Met name met het oog op verbetering van de prognose is het verwerven van meer gegevens van groot belang. In dit verband moeten chromosomenonderzoek en DNA-doorstroomcytometrie worden genoemd, als belangrijke methoden om tot opheldering van de biologische eigenschappen van blaaskanker te komen. In deze studie worden de gegevens, verkregen uit chromosomenonderzoek en meting van het DNA-gehalte van de tumorcel, beschreven. Eerste doelstelling was het ontwikkelen van een bruikbare techniek om chromosomen van zoveel mogelijk blaastumor-biopsieën te kunnen bestuderen.

In het begin van het onderzoek konden, voornamelijk na kortdurende celkweek, in 42% van de tumoren beoordeelbare chromosomen worden verkregen. Een later ontwikkelde en meer betrouwbare methode, eveneens in deze studie beschreven, leverde in 93% van de tumoren beoordeelbare chromosomen op. Verder bleken voor gebruik in doorstroomcytometrie en chromosomenonderzoek tumoren die mechanisch tot celsuspensies waren bewerkt geschikter dan enzymatisch verkregen celsuspensies.

De gegevens, verkregen uit chromosomenonderzoek, werden gecorreleerd aan gegevens over het tumorstadium en de tumorgraad, alsmede met gegevens over het klinisch verloop van de tumor. In niet-infiltrerende tumoren (Ta) werden voornamelijk cellen met een nagenoeg diploid chromosomenaantal (≤ 49 chromosomen) aangetroffen. Daarentegen werden in infiltrerende tumoren (T1-T4) voornamelijk hyperdiploide chromosomenaantallen (> 49) aangetroffen.

In goed gedifferentieerde tumoren (G1) waren bijna alle cellen nagenoeg diploid (≤ 49), terwijl deze in slecht gedifferentieerde tumoren (G3) bijna allen hyperdiploid (> 49) waren. In de groep der G2-tumoren, waren zowel diploide als hyperdiploide chromosomenaantallen aanwezig. Vervolgens bleek dat tumoren met een nagenoeg diploid chromosomenaantal veel later recidiveren dan tumoren die hyperdiploid zijn. Progressie komt significant vaker voor bij hyperdiploide dan bij nagenoeg diploide tumoren.

Tijdens het onderzoek bleek ook dat het oplossend vermogen van doorstroomcytometrie verbeterde als aan de te onderzoeken tumorcellen anti-lichamen tegen cytokeratine werden gehecht. Bovendien kon door aanhechting van deze anti-lichamen het percentage cellen in de onderscheiden fasen van de celcyclus betrouwbaar vastgesteld worden. Helaas konden tumorcellen met een abnormaal karyotype, maar met een (nagenoeg) diploid chromosomenaantal, met behulp van doorstroomcytometrie niet van normale cellen onderscheiden worden.

Door bandering konden non-random chromosomenafwijkingen in de tumorcellen worden vastgesteld. Het verlies van chromosoom nummer 9 en het verlies van een deel van chromosoom nummer 10 lijken primaire chromosomenafwijkingen in de ontwikkeling van de blaastumor. Afwijkingen in aantal of structuur van de chromosomen nummers 1, 7, 11 en 17 zijn mogelijk secundaire gebeurtenissen in de ontwikkeling van kanker van de urineblaas.