

# Mesane Değişici Epitel Hücreli Tümörlerinde AgNOR Skorunun Who 1973, Who/ Isup 1998 ve Who 1999 sistemleri ile ilişkisi

Nilgün Kapucuoğlu\*, Nermin Karahan\*, T. Ahmet Serel\*\*, Özden Çandır\*

\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Isparta

\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Isparta

## Özet

### Mesane Değişici Epitel Hücreli Tümörlerinde AgNOR Skorunun WHO 1973, WHO/ ISUP 1998 ve WHO 1999 Sistemleri İle İlişkisi

**Amaç:** Bu çalışmada mesane tümörlerini grade'lemede kullanılan WHO 1973, WHO/ISUP 1998,WHO 1999 sistemleri ve AgNOR skorları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışma grubunu 40 hasta oluşturmuştur. Bu üç sisteme göre arşivden çıkarılan hematoksilin&eoizin boyalı preparatlar aştırmacılarından biri tarafından tekrar değerlendirilmiş, her vakadan seçilen bir blok proliferatif aktivite değerlendirmek için AgNOR yöntemi ile boyanmıştır.

**Sonuçlar:** WHO 1973 sistemine göre karsinomların AgNOR ortalaması grade 1,2,3 için 5.5, 9.21, 10.29'dur. Grade 1 ve 2 ile grade 1 ve 3 tümörlerin AgNOR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.001$ ). WHO/ISUP 1998 sistemine göre düşük malign potansiyelli papiller üreterial neoplazımların AgNOR ortalaması 4.90, düşük grade'li karsinomların 5.97, yüksek grade'li karsinomların 9.61'dir. Yüksek ve düşük grade'li karsinomların AgNOR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). WHO 1999 sistemine göre sırasıyla düşük malign potansiyelli papiller üreterial neoplazımların AgNOR ortalaması 4.90, grade I karsinomların 5.97, grade II karsinomların 9.17, WHO grade III karsinomların ise 10.36'dır. Bu sisteme göre düşük malign potansiyelli papiller üreterial neoplazım ve grade I karsinom ile , WHO grade II ve III karsinomların AgNOR ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Fakat WHO grade I ve II, WHO grade I ve III karsinomların AgNOR ortalamaları istatistiksel olarak farklıdır ( $p<0.05$ ).

**YORUM:** AgNOR ortalaması mesane tümörlerinde artan grade ile korele olarak artmıştır. Fakat bazı grade'leri birbirinden kesin olarak ayıramamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Mesane tümörü, değişici epitel hücreli karsinom, grade, AgNOR

## Abstract

### The Correlation of AgNOR Score With the WHO 1973, WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 Systems in Transitional Cell Tumors of the Bladder

**Purpose:** In this study we evaluated the relationship between the WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 systems which have been using for grading bladder tumors and AgNOR scores.

**Methods:** The study was consisted of 40 patients. Hematoxylin&eosin stained slides were re-evaluated by one of the researcher's according to those three systems. A paraffin bloc was choosen from each case for the evaluation of proliferative activity and was stained with the AgNOR method.

**Results:** Mean AgNOR scores were 5.50, 9.21 and 10.29 respectively for grade 1,2 and 3 carcinomas according to the WHO 1973 system. The difference between the AgNOR scores of grade 1 and 2 , grade 1 and 3 tumors were statistically significant ( $p<0.001$ ). Mean AgNOR scores were 4.90, 5.97 and 9.61 respectively for papillary urethelial neoplasm of low malignant potential, low and high grade carcinomas for the WHO/ISUP 1998 system. The difference between mean AgNOR scores of low and high grade carcinomas were statistically significant ( $p<0.05$ ). Mean AgNOR scores were 4.90, 5.97, 9.17 and 10.36 respectively for papillary urethelial neoplasm of low malignant potential ,WHO grade I, II and III carcinomas according to the WHO 1999 system. For this system the difference between AgNOR scores of urethelial neoplasm of low malignant potential and WHO grade I, WHO grade II and III carcinomas weren't statistically significant ( $p>0.05$ ). But the mean AgNOR values of WHO grade I and II ,WHO grade I and III carcinomas were statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** In bladder tumors increase in mean AgNOR value is corralated with the increasing grade. But it can't differentiate some grades definitely.

**Keywords:** Bladder tumor, transitional cell carcinoma, grade, AgNOR

## Giriş

Mesane tümörlerinin histolojik grade'lemesinde en yaygın olarak kullanılan sistem 1973'te önerilen WHO sistemidir (1,2). Bu sistemin tanı kriterlerinin net olmadığı (3-5), değerlendirmede belirgin intra ve interobserver farklılık gösterdiği ileri sürülmektedir (1-8). Buna rağmen histolojik grade günümüzde evre ile birlikte mesane tümörlerinin prognozunu belirleyen temel parametrelerden biri sayılmaktadır (1,3,6-10).

WHO 1973 sisteminin grade'leri belirleyen kriterlerinin net olmadığı ve bu sistemde grade 1 değişici epitel hücreli karsinom (DEHK) olarak değerlendirilen olguların %5'den azının progresyon gösterdiği, benign seyirli olduğu bu nedenle karsinom olarak adlandırılmaması gerektiği belirtilmiştir (11). Buna dayanarak 1998'de mesane tümörlerinin grade'lenmesi için önerilen "The World Health Organization/International Society of Urological Pathology" (WHO/ISUP 1998) sistemi WHO 1973 sisteminin grade 1 papiller DEHK'nu belirli morfolojik kriterlere dayanarak düşük malign potansiyelli papiller üretelial neoplazim (DMPPÜN) ve düşük grade'li papiller üretelial karsinom olarak ikiye ayırmıştır. WHO 1973 sisteminde grade 2 ve 3 papiller DEHK olarak değerlendirilen lezyonlar ise birlikte yüksek grade'li papiller üretelial karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Papillom tanımlaması korunmuştur (12). 1999 yılında bu sistem temel alınarak 1999 WHO sınıflandırması yapılmıştır. Burada papillom, DMPPÜN terimleri korunmuş, düşük grade'li papiller üretelial karsinom yerine WHO grade I karsinom terimi kullanılmış ve yüksek grade'li papiller üretelial karsinom ise WHO grade II ve III karsinom olarak ikiye ayrılmıştır (11).

Tümörlerin proliferatif aktiviteleri onların biyolojik davranışı hakkında fikir vermekte ve pek çok tümörde grade ile korelasyon göstermektedir. Nükleer organizeler bölgeler (NORs) ribozomal RNA'yı kodlayan ribozomal DNA sarmallarındır ve interfaz nükleusunda bir tür gümüş boyama yöntemi (AgNOR) ile gösterilebilirler. Çalışmalar AgNOR sayısının hücre proliferasyonu ile korele olduğunu göstermiştir (13).

Bu çalışmada mesanenin papiller değişici epitel hücreli tümörlerini sınıflandırmada kullanılan WHO 1973, yeni kullanılmaya başlanan WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 sistemlerinin bir proliferatif belirleyici olan ve mesane tümörlerinde grade ile korele olduğu belirtilen AgNOR ortalaması arasındaki (1,6,8,10,14-16) ilişki araştırılmıştır.

## Materyal ve Metod

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda transüretal rezeksiyon

(TUR) veya radikal sistektomi materyaline ait 40 papiller DEHK olgusu çalışma grubunu oluşturmuştur.

Olgular WHO 1973 (17), WHO/ISUP 1998 (12) ve WHO 1999 (11) sınıflandırma sistemleri kullanılarak arşivden çıkarılan H&E boyalı kesitlerde araştırmacılarından biri (NK) tarafından tekrar değerlendirilmiştir. WHO/ISUP 1998 sistemine göre papiller üretelial neoplaziler; papillom, DMPPÜN, düşük ve yüksek grade'li üretelial papiller karsinom olarak sınıflandırılmıştır. Lezyonla değerlendirilirken hücre kat sayısısiddikate alınmaz. DMPPÜN, papiller yapıda, epiteli değişik kalınlıkta olabilen, minimal yapısal ve nükleer atipi gösteren lezyonlardır. Mitoz nadirdir ve bazal tabakada görülebilir. Düşük grade'li papiller üretelial karsinomda, değişik derecelerde polarite kaybı, minimal pleomorfizm, nükleer kromatin dağılımında hafif kabalaşma, sıklıkla papiller yapılarda füzyon gözlenir. Mitoz genellikle papiller yapının tüm tabakalarında görülebilir. Yüksek grade'li papiller üretelial karsinomda, üretelyumda belirgin pleomorfizm ve organizasyon bozukluğu vardır. Kromatin kabadır, nükleol belirgin olabilir, mitoz siktir ve üretelyumun her seviyesinde görülebilir. Atipik mitoz olabilir (12).

WHO 1999 sınıflandırma sisteminde ise bu tanımlamalar aynen alınmış, sadece yüksek dereceli papiller üretelial karsinom bu lezyonlarda görülen yapısal organizasyon bozukluğunun tüm lezyona hakim olup olmamasına göre WHO grade II ve III karsinom olarak iki subgruba ayrılmıştır. WHO/ISUP 1998 sisteminin düşük grade'li papiller üretelial karsinom terimi yerine WHO 1999'da grade I karsinom terimi kullanılmıştır. Üretelial tümörler papillom, DMPPÜN, WHO grade I, II, III karsinom olarak sınıflandırılmıştır (11).

Üç sistemde de grade'leme yapılırken en kötü alan temel alınmıştır.

Olguların evrelendirilmesinde UICC evlendirme sistemi kullanılmıştır (18).

AgNOR boyası Derenzini ve Ploton'un önerdiği tek aşamalı boyama yöntemine göre yapılmıştır (19). 100 hücre nükleusunda immersiyon objektifi kullanılarak x1000 büyütmede nükleustaki her bir AgNOR tanesi sayıldı. Nükleus başına düşen AgNOR sayısı toplam sayının 100'e bölünmesiyle bulundu.

Verilerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan papiller üretelial tümör nedeniyle TUR veya sistektomi yapılan 40 olgunun 38'i (%95) erkek, 2'si (%5) kadındır. Olguların yaş



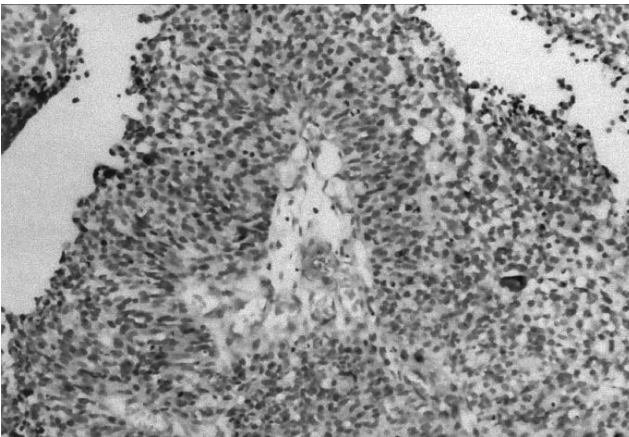
**Resim 1 :** WHO 1973 sistemine göre grade I karsinom, WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 sistemlerine göre düşük malign potansiyelli papiller üretelial neoplazım ( x10, H&E)

ortalaması  $63.94 \pm 10.05$ 'dir.

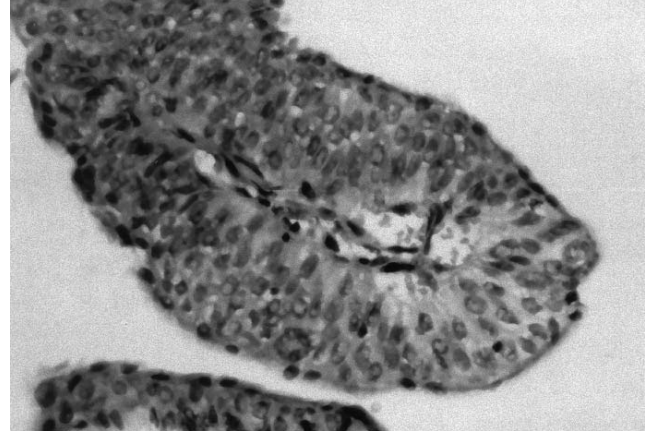
Olgular arasında papillom yoktur.

Olguların 21'i (%52.5) pTa, 14'ü (%35) pT1, 5'i (%12.5) pT2 olarak evrelendirilmiştir.

Kullanılan 3 sisteme göre olguların dağılımı tablo-1'de gösterilmiştir. WHO 1973 sistemine göre grade 1 karsinom olarak değerlendirilen olgular (16 olgu) WHO/ISUP 1998'e göre DMPPÜN (7 olgu) ve düşük grade'li karsinom (9 olgu) ve WHO 1999 sistemine göre ise DMPPÜN (7 olgu) ve grade I karsinom (9 olgu) olarak değerlendirilmiştir. WHO 1973 sistemine göre grade I karsinom, WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 sistemlerine göre DMPPÜN resim 1'de gösterilmiştir. WHO 1973'e göre grade 2 karsinomlar (15 olgu) WHO/ISUP 1998 sisteminde düşük (9 olgu) ve yüksek grade'li (24 olgu) olgular arasında dağılmıştır, WHO 1999'a göre ise tümü WHO grade II karsinom (15 olgu) olarak değerlendirilmiştir. WHO 1973 sistemine göre grade II, WHO/ISUP 1998 sistemine göre yüksek grade'li, WHO 1999'a göre WHO grade II karsinom resim 2'de izlenmektedir. WHO grade 3 (9 olgu) karsinomlar, WHO/ISUP 1998'de yüksek grade'li karsinom grubuna dahil olmuş (24 olgu) ve



**Resim 3 :** WHO 1973 sistemine göre grade III, WHO/ISUP 1998 sistemine göre yüksek grade'li, WHO 1999'a göre WHO grade III karsinom (x20, H&E)



**Resim 2 :** WHO 1973 sistemine göre grade II, WHO/ISUP 1998 sistemine göre yüksek grade'li, WHO 1999'a göre WHO grade II karsinom ( x20, H&E)

WHO 1999'a göre ise WHO grade III (9 olgu) karsinom olarak değerlendirilmiştir. WHO 1973 sistemine göre grade III, WHO/ISUP 1998 sistemine göre yüksek grade'li, WHO 1999'a göre WHO grade III karsinom resim 3'te izlenmektedir.

WHO 1973 sistemine göre grade 1 ve 2 DEHKlar ( $p=0.000$ ), grade 1 ve 3 DEHKlar AgNOR ortalamaları arasında ( $p=0.001$ ) istatistiksel anlamlı fark vardır. Grade 2 ve 3 DEHK'ın AgNOR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.456$ ) (Tablo- II).

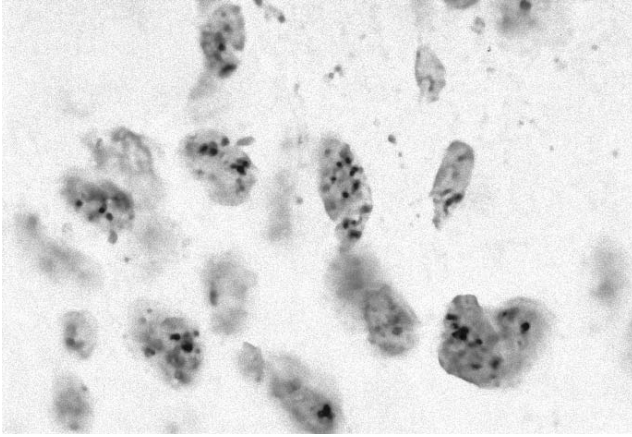
WHO/ISUP 1998 sistemine göre DMPPÜN ve düşük grade'li papiller üretelial karsinomun AgNOR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.266$ ). DMPPÜN ve yüksek grade'li papiller üretelial karsinom ( $p=0.002$ ), düşük ve yüksek grade'li papiller üretelial karsinomların ( $p=0.001$ ) AgNOR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo- II).

WHO 1999 sistemine göre DMPPÜN ve WHO grade I karsinom ( $p=0.266$ ), WHO grade II ve III karsinomların ( $p=0.421$ ) AgNOR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. DMPPÜN ve WHO grade II ( $p=0.003$ ), DMPPÜN ve WHO grade III ( $p=0.010$ ), WHO grade I ve II ( $p=0.003$ ), WHO grade I ve III karsinomların AgNOR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (Tablo- II).

Üç grade'leme sisteminde de AgNOR ortalamaları lezyonların grade'i ile korele olarak artış göstermiştir. Yüksek grade'li tümörlerde AgNOR tanecikleri küçük boyutlu ve dağınık, düşük grade'li tümörlerde ise iri boyutlu olma eğilimindedirler (Resim 4,5).

### Tartışma

Çalışmamız sonuçları WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 mesane tümörü sınıflandırma sistemlerine göre sınıflandırılan değişici epitel hücreli tümörlerin artan grade'i ile korele olarak AgNOR ortalamalarının da arttığını göstermiştir. Bu sonuç liter-



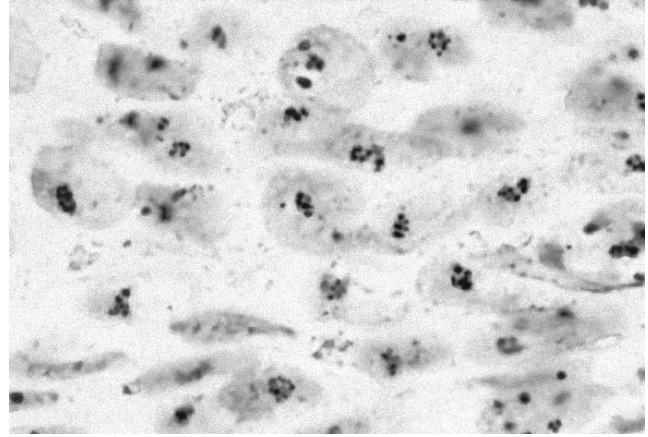
**Resim 4:** Yüksek grade'li karsinomda küçük boyutlu ve dağınık AgNOR tanecikleri (x1000, AgNOR)

atürde bu konuda yapılan çoğu çalışma ile uyumludur (1,6,8,10,14-16,20,21).

AgNOR skoru pek çok tümörde lezyonun proliferatif aktivitesi hakkında fikir vermektedir (19). Mesane tümörlerinde de artan grade'le birlikte AgNOR skoru artış göstermektedir. Fakat çalışmamızda olduğu gibi bazı çalışmalarda da farklı grade'lerin AgNOR değerleri örtüşmektedir (1,6,8,15,16,21).

Pich ve arkadaşları (1) WHO 1973 sistemini kullandıkları çalışmalarında üç grade'in AgNOR ortalamalarını farklı bulmuş fakat grade 1 ve 2 karsinomların AgNOR ortalamalarının örtüştüğünü tespit etmişlerdir. Helpap ve arkadaşları (14) ise farklı grade'lerin AgNOR ortalamaları arasında örtüşme bulmamış, fakat grade 2'lerin heterojen olduğunu proliferatif aktivite açısından kısmen grade 1 ve kısmen de grade 3'e yakın tümörler içerdiğini tespit etmişlerdir. Shiina ve arkadaşları (8) grade 2 tümörlerin heterojen olduğunu göstermiştir. Tomobe ve arkadaşları (15) grade 1 ve 2 ile grade 1 ve 3 DEHKlar arasında AgNOR değerleri için anlamlı fark bulmamışlar fakat grade 2 ve 3 arasında istatistiksel fark bulmuşlardır.

Çalışmamızda WHO 1973 sistemine göre grade 1 ve 2 ile grade 1 ve 3 DEHKların AgNOR ortalamalarında



**Resim 5:** Düşük grade'li tümörde iri AgNOR tanecikleri (x1000, AgNOR)

istatistiksel fark tespit edilmiş; fakat grade 2 ve 3 DEHKların AgNOR ortalamaları arasında fark bulunmamıştır.

Pek çok çalışmada belirtildiği gibi WHO 1973 sistemine göre grade 2 DEHKlar büyük heterojen bir grup oluşturur (8,12,14). Bu nedenle çalışmamızda da morfolojik olarak benzer fakat biyolojik olarak farklı, grade 3 tümörler gibi davranabilecek tümörler nedeniyle grade 2 ve 3 DEHKların AgNOR ortalamaları arasında istatistiksel fark bulunmamış olabilir. Çalışmamızda olduğu gibi Karakök ve arkadaşları da (16) DMPPÜN ve düşük grade'li karsinomun AgNOR değerleri arasında fark bulamamışlardır.

Hölmang ve arkadaşlarının (5) belirttiği gibi WHO/ISUP 1998 sistemi üreterial karsinomları düşük ve yüksek grade'li olarak sınıflandırarak, WHO 1973 sistemindeki heterojen bir grup oluşturan grade 2'yi tanımlamaktan patolojileri kurtarmıştır. Çalışmamız sonuçlarına göre de düşük ve yüksek grade'li karsinomların AgNOR ortalamaları farklı bulunmuştur. Bu sınıflandırma sisteminin biyolojik ve morfolojik özellikleri örtüşen lezyonları aynı grupta sınıflandırdığı düşünülmüştür.

Aynı grup tarafından WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 sınıflandırma sistemleri kullanılarak yapılan iki farklı

**Tablo I:** 40 papiller değişici epitel hücreli karsinom olgusunun WHO 1973, WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 mesane tümörleri sınıflandırma sistemlerine göre dağılımı.

WHO 1973	n (%)	WHO/ISUP 1998	n (%)	WHO 1999	n (%)
Grade 1	16 (%40)	DMPPÜN*	7 (%17.5)	DMPPÜN*	7 (%17.5)
Grade 2	15 (%37.5)	DGK**	9 (%22.5)	WHO grade I	9 (%22.5)
Grade 3	9 (%22.5)	YGK***	24 (%60)	WHO grade II	15 (%37.5)
				WHO grade III	9 (%22.5)

**Tablo II :** WHO 1973, WHO/ISUP 1998 ve WHO 1999 mesane tümörleri sınıflandırma sistemlerine göre 40 papiller değişici epitel hücreli karsinomun AgNOR ortalamaları

WHO 1973	Ortalama AgNOR±SD	WHO/ISUP 1998	Ortalama AgNOR±SD	WHO 1999	Ortalama AgNOR±SD
Grade 1	5.50 ± 1.89	DMPPÜN*	4.90 ± 2.43	DMPPÜN*	4.90 ± 2.43
Grade 2	9.21 ± 3.40	DGK**	5.97 ± 1.30	WHO grade I	5.97 ± 1.30
Grade 3	10.29 ± 3.86	YGK***	9.61 ± 3.54	WHO grade II	9.17 ± 3.32
				WHO grade III	10.36 ± 3.96

çalışmada DMPPÜNların düşük grade'li karsinomlardan, WHO grade II karsinomların ise grade III karsinomlardan hem morfolojik hem de biyolojik özellikleri açısından farklı olduğunu bulmuşlardır (2,5). Bir çalışmada DMPPÜNların Ki-67 indeksi %0.04, düşük grade'li karsinomların %2.9, yüksek grade'li karsinomların ise %25.7 olarak bulunmuştur (11). WHO grade III karsinomların grade II'lerden farklı olarak anöploid oldukları tespit edilmiştir (5). Fakat çalışmamızda WHO/ISUP 1998'e göre DMPPÜN ile düşük grade'li karsinom ve WHO 1999 sistemine göre de WHO grade II ile III karsinomların AgNOR ortalamaları arasında fark bulunmamıştır. Sonuçlar arasındaki bu fark grade'leme sistemleri henüz yeni olduğu için lezyonları tanımlayan kriterlerin değerlendirmeyi yapan araştırmacı tarafından tam özümsememiş olmasına bağlı olabilir. Bunun sonucunda da farklı biyolojik davranışı olan lezyonlar morfolojik olarak doğru değerlendirilmediği için doğru sınıflandırılmamış olabilir.

AgNOR ortalaması mesane tümörlerinin artan grade'li ile korele olarak artmaktadır. Fakat tümörün proliferatif aktivitesini belirleyerek biyolojik davranışı hakkında fikir veren AgNOR skoru her zaman lezyonları biyolojik davranışlarına göre keskin sınırlarla ayıramamaktadır. Özellikle WHO 1973 sistemine göre grade 2 grade 3'den, yeni sistemlerde ise DMPPÜN ve düşük grade'li karsinom ile WHO grade II ve III karsinomların ayrımı sorun olmaktadır. Yapılacak çalışmalarla bulunacak yeni moleküler belirleyiciler bu lezyonların zaman içerisinde daha doğru olarak sınıflandırılmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Pich A, Chiusa L, Comino A, Navone R. Cell proliferation indices, morphometry and DNA flow cytometry provide objective criteria for distinguishing low and high grade bladder carcinomas. *Virchows Arch* 1994; 424,143-148.
2. Holmang S, Hedelin H, Anderström C, et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999; 162,702-707.
3. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch* 2002; 441,109-116.
4. Cheng L, Bostwick DG. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. *Cancer* 2000; 88,1513-1516.
5. Holmang S, Andius P, Hedelin H, et al. Stage progression in TA papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 2001; 165,1124-1130.
6. Hansen AB, Bjerregaard B, Ovesen H, Horn T. AgNOR counts and histological grade in stage pTa bladder tumours: reproducibility and relation to recurrence pattern. *Histopathology* 1992; 20,257-262.
7. Sorensen FB, Sasaki M, Fukuzawa S, et al. Qualitative and quantitative histopathology in transitional cell carcinomas of the urinary bladder. An international investigation of intra- and interobserver reproducibility. *Lab Invest* 1994; 70,242-254.
8. Shiina H, Urakami S, Shirkawa H, et al. Evaluation of the argyrophilic nucleolar organizer region, nuclear DNA content and mean nuclear area in transitional cell carcinoma of bladder using a quantitative image analyzer. *Eur Urol* 1996; 29,99-105.
9. Wu TT, Chen JH, Lee YH, Hang JK. The role of bcl-2, p53, and Ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. *J Urol* 2000; 163,758-760.

10. Koyuncuoğlu M, Kargı A, Cingöz S, Kırkalı Z. Investigation of p53, c-erbB-2, PCNA immunoreactivity, DNA content, AgNOR and apoptosis in bladder carcinoma as prognostic parameters. *Cancer Letters* 1998; 126,143-148.
11. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002; 441,105-108.
12. Epstein JI, Amin M, Reuter VR, et al. The World Health Organization /International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22,1435-1448.
13. Derenzini M, Trere D. Importance of interphase nucleolar organizer regions in tumor pathology. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1991; 61,1-8.
14. Helpap B, Loesevitz L, Bultako A. Nucleolar and argyrophilic nucleolar organizer region counts in urothelial carcinomas with special emphasis on grade II tumors. *Virchows Arch* 1994; 425,265-269.
15. Tomobe M, Shimazui T, Uchida K, et al. Argyrophilic nucleolar organizer region in proliferating cell has a predictive value for local recurrence in superficial bladder tumor. *J Urol* 1999;162,63-68.
16. Karakök M, Aydın A, Bakir, et al. AgNOR/P53 expression compared with different grades in bladder carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2001; 33,353-355.
17. Mostofi FK, Sobin LH, Torlin H. Histological typing of urinary bladder tumors. No 10. Geneva: World Health Organization, 1973.
18. Hermenek P, Sobin (eds). UICC-International Union Against Cancer TNM classification of malignant tumors. Heidelberg, Springer Verlag, 1987, ed 4 p135.
19. Derenzini M, Ploton D. Interphase nucleolar organizer regions in Crocker J (eds): Molecular biology in histopathology, vol 7. Chichester, John Wiley & Sons, 1994, ed 1 p121-149.
20. Shimazui T, Uchiyama Y, Uchida K, et al. . Evaluation of nucleolar organizer regions in human bladder cancers by light-and electron-microscopic morphometry. *Eur Urol* 1998; 34,441-447.
21. Özeran İH, Bozlak N, Çobanoğlu B. Mesane karsinomlarının histolojik derecelendirilmesinde PCNA ve AgNOR'un değeri. *Turkish Journal Neoplasia* 2001; 9,1-4.

**Yazışma Adresi:**

Yrd Doç Dr Nilgün Kapucuoğlu  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji AD Isparta

E-mail: nilgunkap@hotmail.com