

방광의 이행세포암종에 있어서 병리조직학적 등급 및 종양병기와 EGFR 발현정도 사이의 상관관계

부산대학교 의과대학 병리학교실

김 현 옥 · 이 화 선 · 서 감 석

Correlation between Histopathologic Grade, Stage, and Degree of EGFR Expression in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

Hyeon Ok Kim, M.D., Hwa Sun Lee, M.D. and Kang Suck Suh, M.D.

Department of Pathology, Pusan National University College of Medicine

This study was performed to estimate the correlation between the histopathological grade and the clinical stage, which are known as important prognostic factors, and EGFR expression status in 57 cases of transitional cell carcinoma of the urinary bladder.

There was a significant correlation between the histopathological grade and clinical stage of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and between expression grades of EGFR and histopathological grades, or clinical stages of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Therefore, the presence of a high intensity of EGFR staining in the transitional cell carcinoma of the urinary bladder was associated with poor differentiation and invasion.

On the basis of the above results, it was suggested that the degree of EGFR expression is one of the objective and reliable prognostic factors in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. (Korean J Pathol 1996; 30: 784~791)

Key Words: Transitional cell carcinoma, Urinary bladder, Epidermal growth factor receptor, Prognosis

서 론

방광의 상피종양은 모든 방광 종양의 95%를 차지하며, 이들 중 75~90%가 이행세포암종이다¹. 병리

조직학적 등급과 임상적 병기가 방광의 이행세포암종의 중요한 예후를 결정하는 인자로 알려져 있다²⁻⁶.

방광의 근육층이 종양에 의해 침범되면 생존율이 급격히 감소되는데, 이 때 근육층 침범이 깊거나 주변 기관까지 침범된 경우 그 예후는 더욱 나빠지나 근육층 침범이 없는 환자는 예후가 훨씬 좋다⁷. 이행세포암종의 조직학적 분화도는 종양병기에 상응하는 예후인자로서의 의미를 갖는다고 알려져 있으나^{2,3}, 종양세포의 형태에 의존하는 것이기 때문에

접 수 : 1996년 1월 22일, 게재승인 : 1996년 3월 20일
주 소 : 부산시 서구 아미동 1가 10, 우편번호 602-739
부산대학교병원 해부병리과, 김현옥

재현성에 문제가 있고, 실제로 동일한 등급의 조직학적 분화도를 보이는 종양들 사이에도 서로 다른 예후를 보이는 경우가 적지 않다.

악성 종양에서 세포의 증식능은 중요한 예후인자로 알려져 있다. 세포증식능에 대한 측정법 중에서 최근 유세포 측정기에 의한 합성기 세포 분획 측정⁸, 유사분열지수⁹, 및 증식과 관련된 단백질에 대한 면역조직화학적 염색¹⁰ 등이 많이 이용되고 있으며, 세포 증식과 예후간의 상관관계를 규명하려는 연구들이 행해지고 있다. 암세포의 증식은 자가분비(autocrine) 및 측분비(paracrine) 성장인자를 통해서^{11,12}, 그리고 내재성 유전자의 변화에 의해서^{13,14} 조절된다.

Epidermal growth factor proto-oncogenes은 염색체 7p13에 위치하고 있으며¹⁵, cytokine의 일종인 epidermal growth factor(EGF)¹⁶와 transforming growth factor α (TGF- α)¹⁷에 대해서 EGF수용체(EGFR)단백을 암호화한다. EGFR의 발현은 세포의 증식능의 증가와 관련이 있다는 보고들이 있다^{12,18}.

본 연구는 방광의 이행세포암종에서 EGFR에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하고, 그 결과를 현재 방광암의 예후인자로 알려진 병리조직학적 등급 및 종양병기와 비교하여 이들과의 상관관계를 알아보고, 또한 예후인자로서의 EGFR의 가치를 알아보고자 시도되었다.

재료 및 방법

1. 연구재료

본 연구에 이용한 연구재료는 1984년 1월부터 1992년 12월까지 만 9년간 부산대학교 병원 해부병리과에서 방광이행세포암으로 진단된 조직표본들 중에서 헤마톡실린-에오진 염색 표본들을 검토한 후 전체 병변을 대표할 수 있고, 파라핀 블록의 보관상태가 양호한 57예를 대상으로 하였다. 이들은 전적으로 방광이행세포암 49예였고, 부분적으로 방광 조직이 8예였다. 이들 각 증례들은 임상 기록을 재검토하고, 병리학적 검색에서 종양의 병기 및 조직학적 분화도를 관찰하였다.

2. 연구방법

1) 병리조직학적 등급(grade)과 병기(stage)의 설정: 병리조직학적 등급은 종양조직의 분화정도에 근거를 둔 방광이행세포암종에 관하여 Mostofi등이 제안한 WHO의 분류법¹⁹에 준하여 I등급에서 III등급으로 분류하였다. 병기는 병리 및 임상 소견을 참조하여 American Joint Committee on Cancer(AJCC) 및 Union

International Contre le Cancer(UICC)의 분류²⁰에 따라 Tis, Ta, 및 T1에서 T4까지 분류하였다.

2) EGFR 면역조직화학적 염색: 실험에 이용한 조직은 10% 중성 완충 포르말린에 고정된 후 제작한 파라핀 포매체를 4 μ m의 두께로 박절하여 probe-on 슬라이드에 부착시킨 후 충분히 건조시켰다. 염색의 전과정은 probe-on 슬라이드를 서로 맞대어 생기는 capillary gap action의 원리를 이용한 Microprobe Immuno/DNA 염색기(Fisher Co.)를 이용하여 시행하였다. Slide holder에 파라핀 절편이 부착된 20장의 슬라이드를 채운 후 탈파라핀과 합수과정을 거쳐 일차 항체인 EGFR1(Dako) 항체를 1:20으로 희석하여 60분간 반응시킨 후 완충액으로 씻어내었다. 일차 항체의 검출을 위한 이차 항체는 biotin이 부착된 anti-mouse IgG를 이용하여 8분간 반응시켰고, 완충액으로 씻은 후 streptavidin-horseradish peroxidase(HRP) detection system에 4분간 작용시켰다. 양성 반응의 관찰을 위해 AEC 색소원 용액(3-amino-9-ethylcarbazole in N, N-dimethyl formamide, Dako)에 14분간 발색반응을 거쳐 Mayer 헤마톡실린으로 대조 염색을 시행하고 universal mount(Research Genetics)로 봉입한 후 양성반응을 광학현미경하에서 검색하였다. 음성대조군은 일차 항체 대신 항체의 희석액을 반응시켜 실험에 이용하였다.

3) EGFR 염색결과의 판정: 염색된 슬라이드를 광학현미경하에서 세포질의 염색 강도에 따라 강한 양성 반응을 +++로(Fig. 1), 중등도 양성 반응을 ++로(Fig. 2), 약한 양성 반응을 +로(Fig. 3), 그리고 음성을 -로 구분하였다.

4) 통계학적 분석: 통계학적 분석은 Statistical Analysis System Package(Ver 6.04)를 이용하여 시행하였다. 관찰 성적은 비모수적 Spearman 서열상관계수 검정법으로 분석하였고, 이런 분석은 개별증례의 성적이 입력된 57예에 관하여 시행하였다.

결 과

1. 임상적 소견

관찰대상은 방광이행세포암종 57예중 51예가 남자이고, 6예가 여자로 남녀비는 8.5:1이었다. 환자의 연령은 34세에서 85세 사이의 성인이었다(Table 1).

2. 이행세포암종의 병리조직학적 등급 및 종양 병기

관찰대상의 병리조직학적 등급과 병기사이를 분

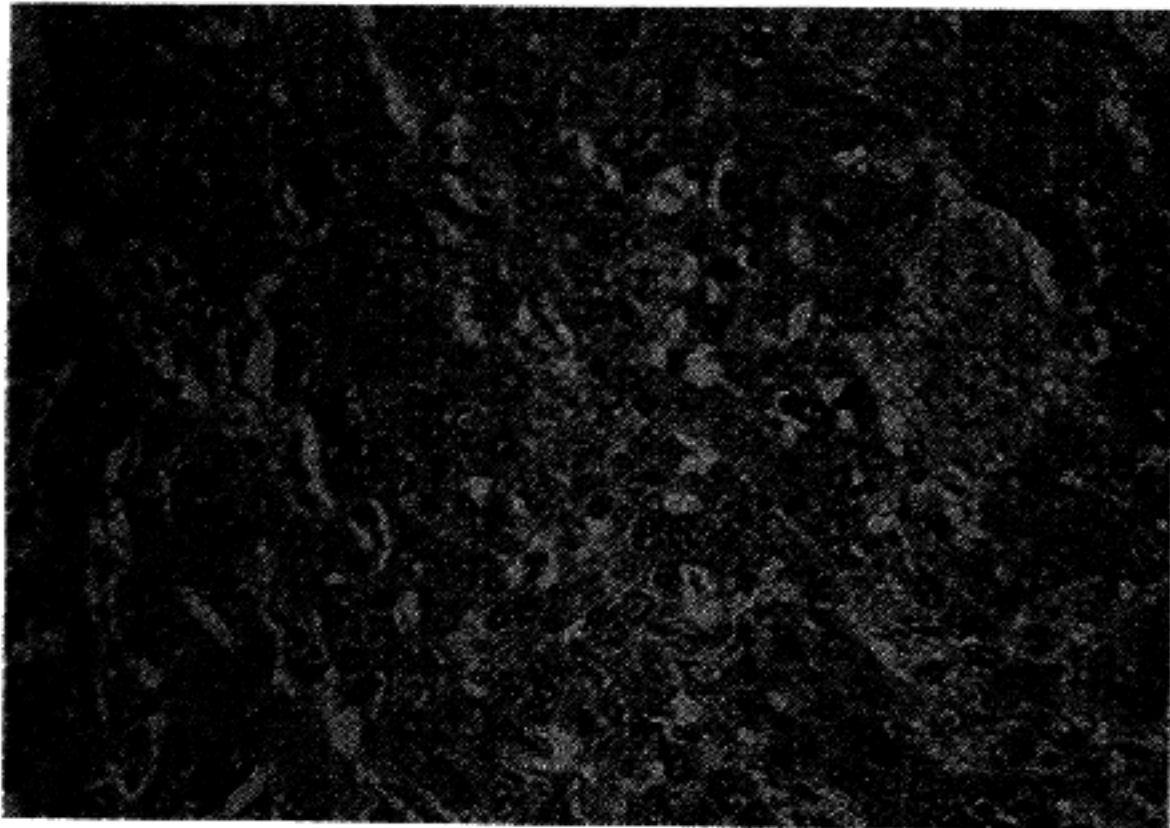


Fig. 1. Strong positive expression of EGFR in transitional cell carcinoma of the urinary bladder($\times 200$).

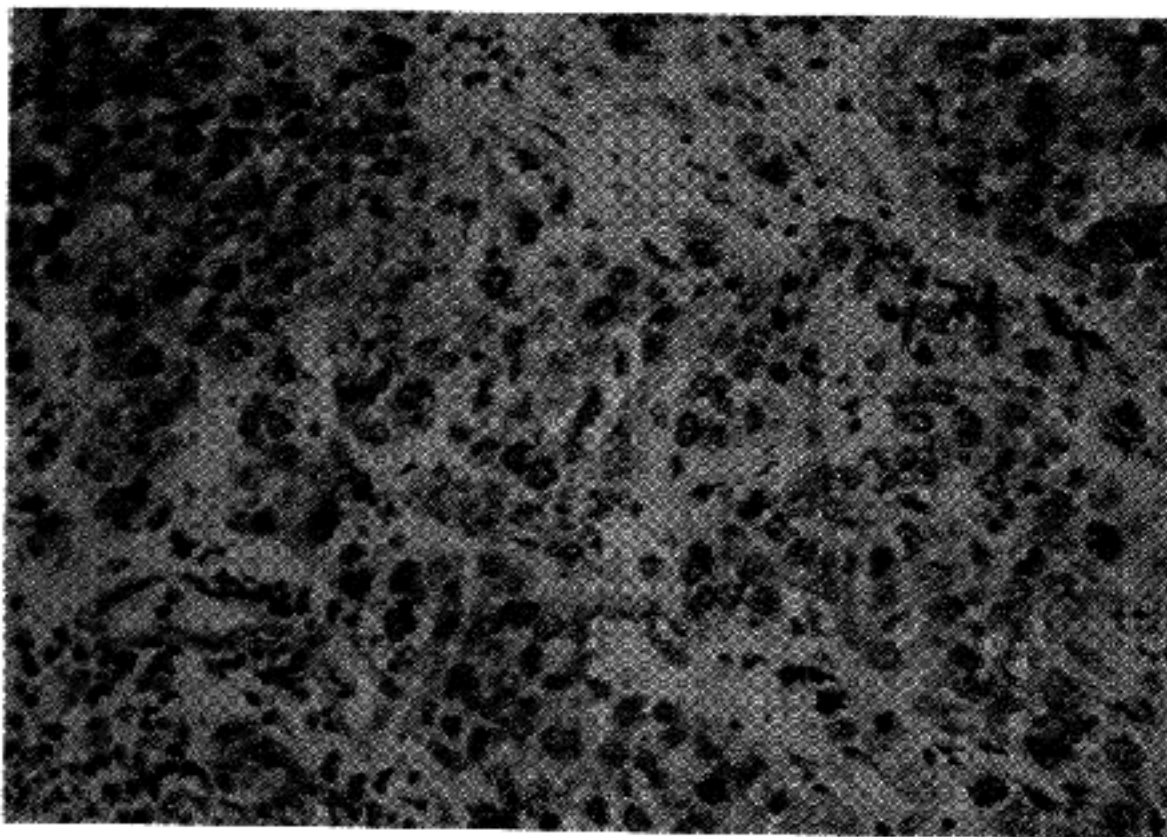


Fig. 2. Moderate expression of EGFR in transitional cell carcinoma of the urinary bladder($\times 200$).

적인 성적은 병리조직학적 등급별로 보면, 등급 1이 13예(22.8%), 등급 2가 21예(36.8%), 그리고 등급 3이 23예(40.4%)였고, 병기(stage)별로 보면, 병기 Tis와 Ta가 각각 5예(8.8%), 병기 T1이 18예(31.6%), 병기 T2가 9예(15.8%), 병기 T3가 13예(22.8%), 그리고 병기 T4가 7예(12.3%)였다. 이들 성적에서 Spearman 서열상관계수 r_s 가 0.673($p < 0.001$)으로 통계학적으로 유의있는 상관관계가 인정되었다(Table 2).

3. EGFR 발현정도

EGFR에 대한 면역조직화학적 염색조건상 양성 반응은 방광암 세포의 세포막과 세포질에 갈색의 과립상으로 염색되었다. 또한 방광의 근육층의 근육 세포와 혈관주위 근육 및 섬유모세포에서도 양성 반응을 나타내었다. 이행세포암종의 EGFR 염색상도와 암종의 병리조직학적 등급 사이를 비교한 성적은

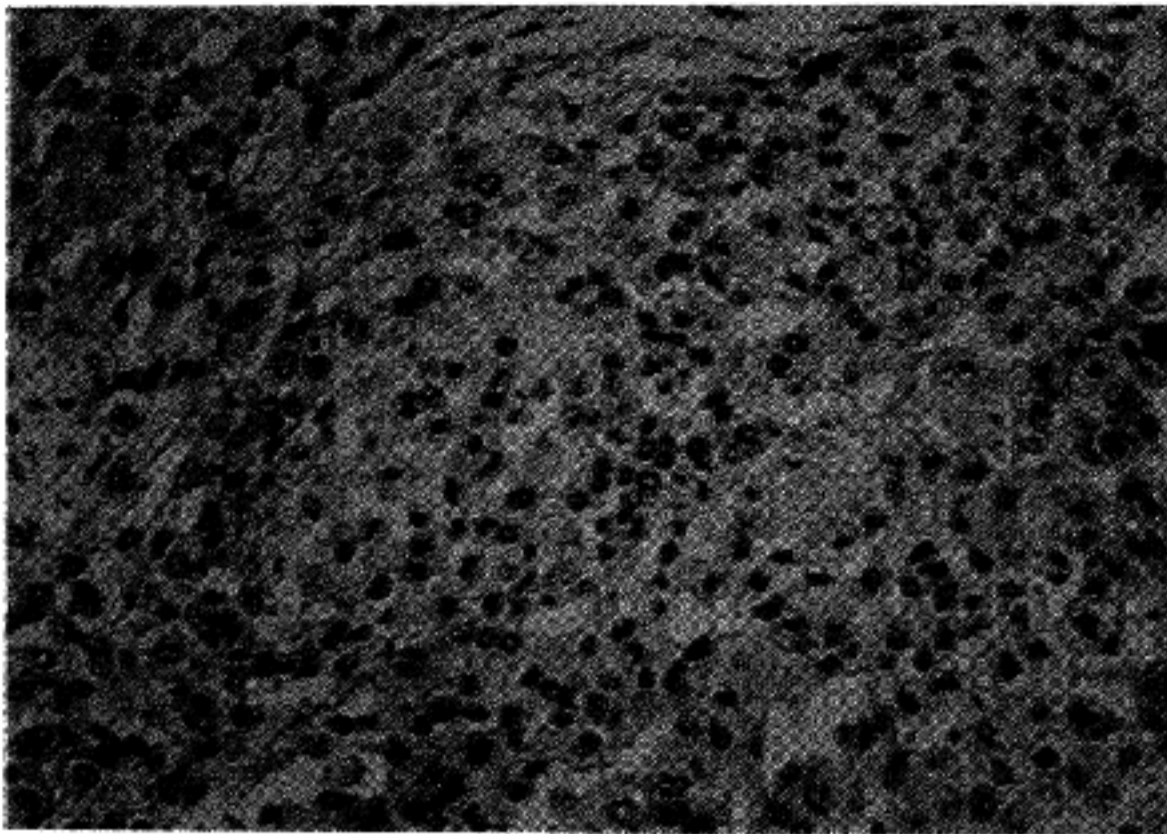


Fig. 3. Weak positive expression of EGFR in transitional cell carcinoma of the urinary bladder ($\times 200$).

Table 1. Age and sex distribution in 57 cases of transitional cell carcinoma of the urinary bladder

Age \ Sex	Male	Female	Total
30 ~ 39	3	0	3
40 ~ 49	7	0	7
50 ~ 59	12	2	14
60 ~ 69	22	1	23
70 ~ 79	7	2	9
80 <	0	1	1
Total	51	6	57

표 3과 같다. 이 성적에서 검정한 Spearman 서열상관계수 r_s 는 0.434($p < 0.001$)로, 유의있는 상관관계가 인정되었다.

이행세포암종의 EGFR 염색강도를 종양병기에 따라 살펴본 성적은 Table 4와 같다. 이 성적에서 검정한 Spearman 서열상관계수 r_s 는 0.440($p < 0.001$)으로서 유의있는 상관관계가 인정되었다.

Table 5에서 보는 바와 같이 Tis, Ta, T1을 표재성 암종군으로 T2, T3, 및 T4를 침윤성 암종군으로 나누어 종양의 침윤정도와 EGFR 등급을 비교하여 보면 Spearman 서열상관계수 r_s 가 0.339($p < 0.001$)로 침윤성 암종군에서 표재성 암종군에 비해 유의있게 높았다.

Table 2. Correlation of histopathologic grades and T-stages in 57 cases of transitional cell carcinoma of the urinary bladder

Histologic grade	Stage							Total
	Tis	Ta	T1	T2	T3	T4		
1	5	2	3	3	0	0	13	
2	0	3	11	3	4	0	21	
3	0	0	4	3	9	7	23	
Total	5	5	18	9	13	7	57	

$r_s = 0.673 (p < 0.001)$.

Table 3. Correlation of EGFR grades and histopathologic grades in 57 cases of transitional cell carcinoma of the urinary bladder

EGFR grade	Histopathologic grade			Total
	1	2	3	
-	3	3	1	7
+	5	10	2	17
++	2	6	8	16
+++	3	2	12	17
Total	13	21	23	57

rs=0.434(p<0.001).

Table 5. Correlation of EGFR grades and invasion depth in 57 cases of transitional cell carcinoma of the urinary bladder

EGFR grade	Invasion depth		Total
	Superficial tumor (Tis, Ta, T1)	Deep tumor (T2~T4)	
-	3	4	7
+	14	3	17
++	7	9	16
+++	4	13	17
Total	28	29	57

rs=0.339(p<0.001).

Table 4. Correlation of EGFR grades and T-stages in 57 cases of transitional cell carcinoma of the urinary bladder

EGFR grade	Stage								Total
	Tis	Ta	T1	T2	T3	T4	T4	T4	
-	1	1	1	2	2	0			7
+	4	2	8	1	1	1			17
++	0	2	5	4	3	2			16
+++	0	0	4	2	7	4			17
Total	5	5	18	9	13	7			57

rs=0.440(p<0.001).

고 찰

방광의 이행세포암종에서 예후에 영향을 주는 인자들은 임상병기^{2,3}, 조직학적 분화도⁴⁻⁶, 종양의 형태^{21,22}, 혈관 및 림프관의 침범 유무^{23,24}, DNA ploidy^{25,26}, 그리고 혈액항원 상태^{27,28} 등이 있는 것으로 알려져 있다. 이들 중에서 처음 진단시의 종양의 조직학적 분화도와 임상병기가 가장 중요한 예후인자로 밝혀져 있으며, 특히 이 두가지는 상호 밀접한 상관관계를 보여 분화도가 좋은 경우는 대부분 표재성 암종이며, 분화가 나쁜 경우는 대부분이 침윤성 암종이다^{4,7,8,29}. 본 연구에서도 이행세포암종의 조직학적 분화도와 병기사이에는 Spearman 서열상관계수 $r_s=0.673(p<0.001)$ 으로 밀접한 관계가 있었다. 그러나 조직학적 분화도를 결정하는 것이 주관적일

수 있고, 이는 구조나 침입성보다 세포학적 형태에 의존하므로 유사한 조직학적 분화도를 보이는 종양에서는 종종 예후를 예측하지 못하는 경우가 있기 때문에 재현성이 낮다³⁰. 그러나 적어도 일정한 병기 내에서는 예후인자로서의 높은 가치를 지닌다는 보고들이 있다^{5,6}. 따라서 좀더 객관적인 예후측정인자를 알아보고자 유세포측정⁸, 면역학적¹⁰, 미세구조적 표지자¹¹⁻¹⁴ 등에 대한 연구들이 진행되고 있다.

Epidermal growth factor(EGF)는 53개의 아미노산기로 이루어진 6,000 daltons의 저분자량의 폴리펩티드로서¹¹, 특히 수용체에 결합함으로써 세포의 증식을 매개하는 것으로 알려져 있다. 이는 다수의 체액에 존재하며, 타액선, 십이지장, 전립선, 원위 세뇨관, 및 혈소관 등의 많은 정상 세포들에 의해서 생산된다³¹.

EGF에 대한 수용체(EGFR)는 1,200개의 아미노산

기로 이루어진 17,500 daltons의 막통과 단백질로서, 존재하는 부위에 따라 세포외 EGF-결합영역, 짧은 소수성의 세포막영역, 및 리간드에 의해 자극되는 tyrosine kinase의 활성도를 가지고 있는 세포내영역으로 구성되어 있다¹⁵. EGFR은 다수의 상피세포막에 존재하며, 일부 결합조직 세포에도 존재한다.

EGF 또는 EGFR의 비정상적인 생산, 발현, 또는 기능으로 조절이 불가능한 성장을 초래할 수 있다³¹. Messing등^{32,33}이 종양성 및 비종양성의 요로상피에서 EGFR의 분포에 대해 보고한 바에 의하면, EGFR의 리간드 결합영역에 대한 면역조직화학적 염색에서, 대부분의 정상 요로상피와 요로상피암이 없는 병적인 모든 요로상피에서 기저층의 상피세포에 국한되어서 EGFR이 인지된다고 한다. 반면에, 암종과 이형성증성인 요로상피에서는 소변과 직접 접하고 있는 상피층(즉 표층 세포)을 포함한 모든 상피층의 세포들에서 균일하게 발현된다. 이렇게 EGFR의 발현양상이 다른 것은 전암성 및 악성인 요로상피가 이 강력한 유사분열물질이자 종양 촉진자와 비정상적인 접촉을 하고 있음을 나타낸다고 할 수 있겠다³¹.

여러 연구소에서 EGFR의 각 부위에 대한 항체를 이용한 면역조직화학적 염색방법 또는 동위원소가 부착된 리간드(isotope-labeled ligands)를 이용한 자가 방사기록법(autoradiography)을 이용하여 요로상피의 EGFR의 발현에 관한 연구에 의하면, 정상보다 악성인 요로상피에서^{7,32}, 특히 등급이 높거나 침윤성인 종양에서 높은 발현을 보인다고 하였다³⁴⁻³⁷. 본 연구에서도 EGFR의 발현정도와 병리조직학적 등급 또는 임상적 병기와 의 사이에 유의한 상관관계가 있다는 여러 보고들과 대체로 잘 부합하였다. 또한 표재성 암종보다 침윤성 암종에서 EGFR 등급이 통계학적으로 유의하게 높음을 볼 수 있었다.

EGFR density가 정말로 종양의 예후에 대한 독립적인 인자인지의 여부를 결정하기 위해서는 더 많은 연구를 해야 하겠지만, 몇몇 전향성 분석에 의하면 종양에 많은 양의 EGFR의 발현정도가 높은 환자일수록 더 나쁜 예후를 보인다고 하였다^{7,35}. 또한 인간의 EGFR에 대한 유전자가 7번 염색체에 위치하고 있으며³¹, 7번 염색체의 hyperploidy가 공격적인 방광이행세포암종과 관련된 가장 흔한 세포유전학적 소견들 중의 하나라는 것은 주목할 만한 사실이다³⁸. 침윤성 방광종양이 표재성 종양보다 EGFR에 더 강한 양성을 나타낸 본 연구의 성적은 EGFR의 발현정도와 암종의 침윤과 관계를 나타낸다. 따라서 EGFR에 양성반응의 정도는 방광종양의 예후를 판정할 수 있는 지표의 하나로 생각된다.

방광이행세포암종의 임상적 진단과 치료가 모든 임상적 병기와 병리조직학적 등급에 의해 시행되고 있다고는 하지만, 이 질환의 생존율을 현저하게 증가시키지는 못했다. 성장인자와 요로상피에 있는 그것들의 수용체 사이의 상호작용에 대해 연구함으로써 방광암의 치료에 대한 방향을 제시할 수 있을 것이다.

결 론

저자는 57예의 방광이행세포암종 조직을 이용하여 EGFR에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하고 기존의 방광암 예후인자로 알려진 병리조직학적 등급 및 종양의 병기와 비교하여 얻은 결과를 다음과 같이 요약하였다.

방광이행세포암종의 병리조직학적 등급과 임상적 병기 사이에 통계적으로 유의한 상관관계를 인정할 수 있었고, EGFR의 발현정도와 병리조직학적 등급 및 종양의 병기 사이에도 유의있는 상관관계가 인정되어 EGFR에 대한 면역반응은 종양의 분화가 나뉠수록, 또한 침윤이 깊을수록 증가되었다.

위에 기술한 성적들에 의거하면, EGFR에 양성반응의 정도는 방광종양의 예후를 판정할 수 있는 지표의 하나로 생각되었다.

참 고 문 헌

1. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Fascicle 11, 3rd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994: 199.
2. Prout GR Jr. Classification and staging of bladder cancer. *Cancer* 1980; 45: 1832-41.
3. Jewett HJ, King LR, Shelley WM. A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer. Relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. *J Urol* 1964; 92: 668-78.
4. Kern WH. The grade and pathologic stage of bladder cancer. *Cancer* 1984; 53: 1185-9.
5. Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer* 1987; 60: 2766-74.
6. Narayma AS, Loening SA, Slymen DJ, Culp DA. Factors affecting survival. *J Urol* 1983; 130: 56-60.
7. Neal DE, Sharples L, Smith K, et al. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of the

- bladder cancer. *Cancer* 1990; 65: 1619-25.
8. Lipponen PK, Nordling S, Eskelinen MJ, Jauhiainen KJ, Terho R, Harju E. Flow cytometry in comparison with mitotic index in predicting disease outcome in transitional cell bladder cancer. *Int J Cancer* 1993; 53: 42-7.
 9. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Jauhiainen K, Harju E, Terho R, Haapasalo H. Independent clinical, histological, and quantitative prognostic factors in transitional cell bladder tumors with special reference to mitotic frequency. *Int J Cancer* 1992; 51: 396-403.
 10. Limas C, Bigler A, Bair R, Bernhart P, Reddy P. Proliferative activity of urothelial neoplasms: Comparison of BrdU incorporation, Ki-67 expression, and nuclear organizer regions. *J Clin Pathol* 1993; 46: 159-65.
 11. Cohen S. The epidermal growth factor(EGF). *Cancer* 1983; 51: 1787-91.
 12. Coombs LM, Pigott Da, Eydman ME, Proctor MA, Knowles MA. Reduced expression of TGF- β is associated with advanced disease in transitional cell carcinoma. *Br J Cancer* 1993; 67: 578-84.
 13. Lipponen PK. Expression of nuclear oncoprotein p53 in transitional cell bladder cancer and its prognostic value. *Int J Cancer* 1993; 53: 365-70.
 14. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Carbo C, et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: A marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 53-9.
 15. Carpenter G. Receptors for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 881-914.
 16. Adamson E, Res A. Epidermal growth factor receptors. *Mol Cell Biochem* 1981; 34: 129-52.
 17. Massague J. EGF-like TGF. *J Biol Chem* 1983; 258: 13614-20.
 18. Gasparini G, Bevilacqua P, Meli S, et al. Value of epidermal growth factor receptor status compared with growth fraction and other factors for prognosis in early breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 66: 970-6.
 19. Mostofi FK, Sobin HL, Torlini H. Histopathological typing of urinary bladder tumors. WHO international histological classification of tumors. Geneva: WHO, 1973.
 20. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ. Manual for staging of cancer. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1992: 195-200.
 21. Kaye KW, Lange PH. Mode of presentation of invasive bladder cancer: Reassessment of a problem. *J Urol* 1982; 128: 31-3.
 22. Lipponen PK. Expression of c-myc protein is related to cell proliferation and expression of growth factor receptors in transitional bladder cancer. *J Pathol* 1995; 175: 203-10.
 23. Bell JT, Burney SW, Friedell GH. Blood vessel invasion in human bladder cancer. *J Urol* 1971; 105: 675-8.
 24. Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WV. Invasive bladder cancer. Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* 1983; 30: 895-7.
 25. Farsund T, Hoestmark JG, Laerum OD. Relation between flowcytometric DNA distribution and pathology in human bladder cancer. A report on 69 cases. *Cancer* 1984; 54: 1771-7.
 26. Murphy WM. DNA flow cytometry in diagnostic pathology of the urinary tract. *Hum Pathol* 1987; 18: 317-9.
 27. Juhl BR, Hartzn SH, Hainau B. Lewis antigen in transitional cell tumors of the urinary bladder. *Cancer* 1986; 58: 222-8.
 28. Limas C, Lange PH. Lewis antigens in normal and neoplastic urothelium. *Am J Pathol* 1985; 121: 176-83.
 29. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. *J Urol* 1982; 127: 250-2.
 30. Onms ECM, Aderson WAD, Alons CL. Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Pathol* 1983; 14: 140-3.
 31. Sidransky D, Messing E. Molecular genetics and biochemical mechanisms in bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 629-39.
 32. Messing EM. Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptor in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 1990; 65: 1619-25.
 33. Messing EM, Hanson P, Ullrich P, et al. Epidermal growth factor receptor interactions with normal and malignant urothelium: In vitro and in situ studies. *J Urol* 1987; 138: 1329-1335.
 34. Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al. Epidermal-growth-factor receptors in human bladder cancer: Comparison of invasive and superficial tumors. *Lancet* 1985; 366-8.
 35. Mellon K, Wright C, Kelly P, Home CHW, Neal DE. Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol* 1995; 153: 919-25.

36. Ravery V, Colombel M, Popov Z, et al. Prognostic value of epidermal growth factor-receptor, T138 and T43 expression in bladder cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 196-200.
37. Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein(c-erb B-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer* 1994; 69: 1120-5.
38. Waldmark FM, Carroll PR, Chew K, et al. Interphase cytogenetics and proliferative activity in bladder carcinoma. *J Urol* 1991; 145: 248A.
-