

# Genital Kanserli Hastalarda Flow Sitometrik DNA Analizinin Önemi

## SIGNIFICANCE OF DNA FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS IN PATIENTS WITH GENITAL CANCER

Kadir GÜZİN\*, Kumral KEPKEP\*, Ahmet KOÇOĞLU\*, Eyüp YAYGI\*, Safiye GENÇ\*

\*Dr..SSK Göztepe Eğilim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, genital tümörlerden avcı; serviks, endometrium kanserlerinde Flow sitometri (auöplöidi oranı,diploid ve anöplöid piklerde DNA indeks, S-fazı oranları) parametreleri ile tümör stage ve grade)' arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

**Çalışmanın yapıldığı yer:** SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, 11 .Kadın-Doğum Klin iği/iS T

**Materyel ve Metod:** Hastaneye başvuran ve yapılan incelemeler sonucu over, endometrium ve serviks kanseri tanısı konulan toplam 34 olgu, FIGO evrcleme sistemine göre cvrelendirildi, histopatolojik inceleme, gradeleme ve DNA Flow sitometrik inceleme yapıldı (diploidi.auöplöidi tetraploidi oranları, (30,G1 ,G2, M, S-fazı, DNA indeksi).

**Bulgular:** 34 olgunun 181 Over tın idi.ortalama yaşları 48.8, evrelere göre le ve yukarısı 9 olgu, Flow sitometrik DNA analizine göre %39 (7 olguda diploid, 9 olguda (%50)anöplöid, 2 olgu tetraploidi idi. Ortalama DNA indeksi veS-fazı diploid tın de 0.9444 ve %21.7 iken anoploid İm de 1.6465 ve %33.15 olarak bulundu.34 olgunun 7si Endometrium Ca 7ı idi. Ort.yaşı 50. 71, %,89.29 'u diploid, "4,10.71 auöplöid bulundu. Diploid pikte DNA indeksleri ve S-fazları orl. 1 ve 21.15 iken anöplöid pikte ise 0.7,3 ve İS.32 bulundu. 34 olgunun 7'si Serviks kanseri idi. Orl yaşı 60.25 idi, DNA incelemede olguların %70.55'i diploid, %29.45'i anöplöid olarak saptandı. Diploid ve anöplöid tümörlerde DNA indeksleri ve S- faz oranları sırasıyla 1, %19.06. 1.09 ve %4.4 bulundu.

**Sonuç:** Sadece over tümörlerinde grade artıkça anöplöid! oranının arlığını saptandı. Bunun dışında, genital tümörlerden over.serviks, endometrium kanserlerinde Flow silouetrlauöplöidi oranı, diploid ve anöplöid piklerde DNA indeks, S-fazı oranları) parametreleri ile tümör stage ve grade 7 arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Genital kanser, DNA Flow sitometri

T Klin Jineköl Obst 1998, 8:107-112

Geliş Tarihi: 10.10.1997

Yazışma Adresi: Dr.Kadir GÜZİN

SSK Göztepe Eğitim Hastanesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İSTANBUL

### Summary

**Objectives:** To investigate the relationship between the stage, and grade of genital tumors in ovarian, cervical, endometrial and malignancies and DNA flow cytometry parameters known as aneuploidy ratio, DNA index at diploid and uneupliod peaks, and S phase fraction.

**Material and Method:** This study is conducted in SSK Göztepe Educational Hospital at the Department of 2 ml Obstetrics and Gynecology Clinic. 34 patients diagnosed to have ovarian, cervical, endometrial, and vulvar malignancies are staged according to FIGO staging system. Specimens obtained at surgery had histopathologic examination and grading, and DNA flow cytometric examination was used to determine ploidy, DNA index. S phase fraction, and GO, G1, M phase ratios.

**Findings:** Among 34 patients 18 had ovarian cancer, their mean age was 48.8 years and 9 of them were over stage 1c. At flow cyometry, 7 (39%) of patients were diploid, 9 (50%) were aneuploid and 2 were tetraploid. While mean DNA index and S phase fraction in diploid tumors were 0.9444 and 21.7% respectively, they were 1.6465 and 33.15%, in aneuploid tumors. Seven cases with endometrium cancer had a mean age of 50.71 years, 89.29%, had diploid and 10.71%, had aneuploid tumors. While mean DNA index and S phase fraction at diploid peak were 1 and 21.15%, respectively, they were 0.78 and 18.32%, at aneuploid peak. The mean age of 7 cases of cervical cancer was 60.25, 70.55%, of them had diploid and 29.45 %, had aneuploid tumors. DNA index and S phase fraction in diploid and aneuploid tumors were 1, and 19.06%, and 1.09, and 4.4 %, respectively.

**Results:** Aneuploidy ratio increases as grade increases in ovarian cancer. No any other relationship between the stage, and grade of genital tumors of ovarian, cervical, endometrial, DNA flow cytometry parameters known as aneuploidy ratio, DNA index at diploid and aneupliod peaks, and S phase fraction is found.

Key Words: Genital cancer, DNA flow cytometry

T Klin J Gynecol Obst 1998, 8:107-112

Flow sitometri, güçlü bilgisayarların uygulamaya geçmesi sayesinde gelişen ve kısa sürede sonuç verebilen modern, kantitatif bir hücre sayma yöntemidir. Bu teknik sayesinde başta DNA içeriği, hücrenin çekirdek, membran ve sitoplazmasma ait birçok fiziksel ve biyolojik özellik saptanabilmektedir. Flow sitometrifözcülikle neoplastik olayların davranışlarını önceden tahmin edebilmemize yardımcı olur, ayırıcı tanı, tedavi yanıtı ve prognoz hakkında patoloji ile klinik arasında iletişimi kurmaktadır (1-3).

Günümüzde flow sitometrinin patologlar tarafından ensık kullanım alanı "nükleer DNA içeriği" ve "hücre siklus analizi" tayinidir. Lenforetiküler hücrelerden ortaya çıkan yüzey antijenleri kriter olarak kullanılırken, solid tümörlerde hücre DNA içeriği ölçümleri daha anlamlı olmaktadır. Solid tümörlerde flow sitometri ile DNA analizi şu amaçlarla kullanılır:

1. Morfolojik tanı koymada güçlük çekilen durumlarda, malignite tayini ve yorumunda
2. Grade ve stajelerden bağımsız prognoz tayininde
3. Borderline neoplazilerde benign ve malign ayırımının yapılmasında
4. Tedaviye yanıtın izlenmesinde

DNA analizi, DNA baz çiftleri ile bağ oluşturan floresan boyalar sayesinde yapılır. Her hücrede ölçülen floresan yoğunluğu, nükleer DNA miktarının direkt ölçümüdür. Normal hücreler, içerdikleri DNA miktarı açısından opioid hücreler olduklarından histogramlarda diploid veya tetraploid çevresinde dağılırlar. Öte yandan malign hücrelerdeki DNA miktarı normalden fazla olduğundan anöplod eğilimi artmıştır. Flow sitometri ile hücre siklus analizi yapılarak her bir siklus fazında olan hücrelerin sayısal dökümü ve hücrelerin proliferatif aktivitesi hesaplanabilir.

Tümör ploidi genital ve diğer kanserlerde major prognostik indikatör olabileceği düşünülmektedir (4). Özellikle anöplodi, stage, başlangıç tümör volumü, cerrahi sonrası tümör kalıntısı ve grade ile ilişkilidir (4,25).

Biz de genital tümörlerden over, serviks, endometrium ve vulva kanserlerinde Flow sitometri parametreleri ile (anöplodi oranı, diploid ve anö-

ploid piklerde DNA indeks, S Faz oranları) tümör stage ve grade'i arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak istedik.

### Materyel ve Metod

1.1.1996-1.1997 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastahanesine başvuran ve yapılan incelemeler sonucu over, endometrium ve serviks kanseri tanısı konulan olgular FİGO evreleme sistemine göre evrelendirildi. Piyeslerde histopatolojik inceleme ve grade'leme (G1: %5 nonsquamous yada non morular büyüme paterni, G2:%6-50 nonsquamous yada nonmorular büyüme paterni, G3:> %50 nonsquamous yada nonmorular büyüme paterni (16)) ve Flow Sitometrik inceleme yapıldı. Parafinize dokular 40-50 mikronluk kesitler halinde hazırlandı. Hazırlanan kesitler dereceli alkollerden geçirilerek küçük parçalara ayrıldı, enzimatik işlemlerden sonra hücrelerin izolasyonu ve saflaştırılması yapıldı, floresan işaretli monoklonal antikorlar yada diğer floresan işaretli moleküller hücrelere uygulandı. Yaklaşık saniyede 5 000 hücre sayımı ile gerekli parametrelerin (diploidi, anöplodi, tetraploidi, GO, G1, G2, M, S-fazı, DNA İndeksi) tayini yapıldı.

İstatistiksel analiz için nonparametrik Kruskal-Wallis Anova, Fisher Exact, Chi Kare for trend testleri kullanıldı ve significant olarak  $P<0.05$  alındı.

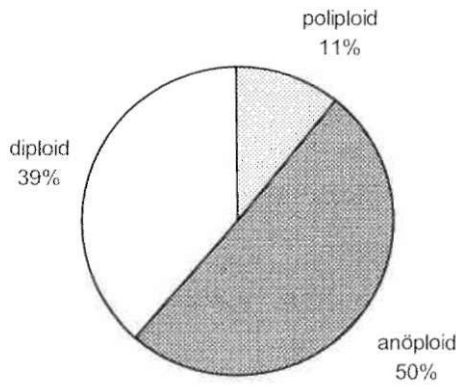
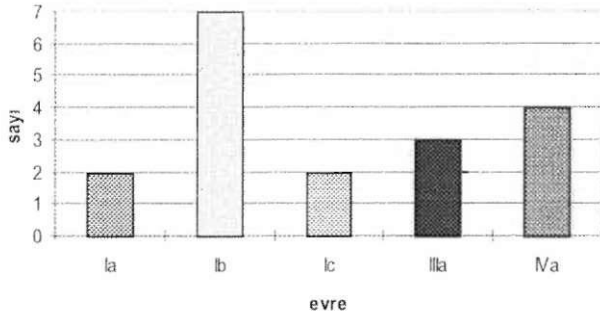
### Bulgular

Toplam 34 jinekolojik onkoloji olgumuzda FİGO cerrahi evreleme, histopatoloji ve Flow sitometrik inceleme sonuçları aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 1-7).

Toplam 18 over tümörlü olgumuzun ortalama yaşı 48.8 (17-84), evrelerine göre Ic ve yukarısı 9 olgu (%50) idi . Flow sitometrik DNA analizlerine göre 7 (%39) olgu diploid, 9 (%50) olguda anöplod ve 2 (%11) olguda poliploid olarak saptandı. Diploid tümörlerin ortalama DNA indeksi 0.9444, S-Fazı %21.7 bulunurken, anöplodi saptanan tümörlerde ortalama DNA indeksi 1.6465, S-Fazıda %33.15 bulundu (Tablo 1).

Over kanserli hastalarda Krriskal-Wallis nonparametrik anova testine göre diplioid ve anöplod DNA indeksleri ve S fazları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 1. Over tümörlü olguların cerrahi stajelerine göre dağılımı



Şekil 1. Over tümörlü 18 olgudaki flow sitometrik DNA analizi.

Over kanserli olgularda, grade arttıkça aneuploidi oranının arttığı saptanmıştır (Tablo 3), (Chi-kare for trend testi,  $p=0,0136$ ).

Endometrium kanserli 7 olguda, ortalama yaş 50.71 (28-70) idi.

Flow sitometrik DNA incelemesine göre hücrelerin %89,29 diploid, %10,71'i aneuploid olarak bulundu. Diploid pikte DNA indeksleri ve S fazları ortalama 1 ve 21,15, aneuploid pikte ise 0.78 ve 18.32 olarak bulundu. (Tablo 4)

Endometrium kanserli olgularda tümör stage ve grade'i ile aneuploidi oranı arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı zamanda diploid ve aneuploid piklerde bulunan flow sitometri parametreleri (DNA indeksi, S fazı) ile stage ve grade arasında (Anova ve Fisher Exact testleri,  $p>0.05$ ) ilişki bulunmamıştır.

Serviks kanserli 8 olgunun ortalama yaşı 60.25 (49-75) olarak bulundu. Flow sitometrik DNA incelemesine göre hücrelerin %70.55 diploid, %29.45'i aneuploid olarak bulundu. Diploid pikte DNA indeksleri ve S- fazları ortalama 1 ve %19.06, aneuploid pikte ise 1.09 ve %4.4 olarak bulundu (Tablo 5).

Servikal kanserli 8 olgunun Flow sitometri değerleri ile tümör stage ve gradeleri arasında ilişki bulunmamıştır (Kruskal-Wallis nonparametrik Anova ve Chi- Kare testlerinde  $p>0.05$ ).

### Tartışma

Yaptığımız çalışmada toplam 34 jinekolojik kanser olgusunun 18'i over tümörü idi. Flow sitometrik DNA analizine göre olguların %50'de aneuploidi saptandı (Şekil. 1) Flow sitometride diploid ve aneuploid gelen over kanserli hastalarda tümör grade'i ile DNA indeksi ve S fazı ilişkileri arasında Kruskal-Wallis non parametrik anova testine göre anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 2). Fakat, tümörün grade'i arttıkça aneuploidi oranının arttığı saptanmıştır (Chi-kare testi,  $p:0.0136$ ) (Tablo 3).

Diğer taraftan, Fricndlander ve ark., low-stage ve low grade ovarian epitelyal neoplazmaların yaklaşık %60T diploid iken, daha yüksek grade ve

**Tablo 2.** Flow sitometride diploid ve aneuploid gelen over kanserli hastalarda tümör grade'i ile DNA indeksi ve S fazının ilişkisi

grade	diploid DNA piki index	aneuploid DNA piki index	diploid S fazı % S tazı %	aneuploid S fazı % S fazı %
1	1	0	20,1375	0
2	1	2,696	12,6	21,8
3	1	1,6465	19,6938	33,15

**Tablo 3.** Flow sitometride aneuploidy gelen over kanserli hastalarda tümör grade'i ile DNA indeksi ve S -fazının dağılımı

Grade	total no	aneuploid	diploid	DNA ind.	S Fazı % (median)
1	7	2	5	0	0
2	2	1	1	2,696	10.9
3	9	8	1	1,6465	49.2

**Tablo 4.** Endometrium kanserli 7 olgunun hücre siklus ve DNA dağılımı

ST.	GR.	DİPLOİD PİK			ANÖPLOİD PİK		
		%	İNDEKS	S FAZI %	%	İNDEKS	S FAZI %
2I)		79,6	1	45,6	20,4	1,275	23,2
1a		100	1	3,5	0	0	0
2a	1	81,4	1	0	18,6	1,934	28,2
1b	3	100	1	21	0	0	0
1a	1	100	1	5,9	0	0	0
1b	3	100	1	14	0	0	0
1c		67,1	1	58,1	32,9	2,281	76,9

**Tablo 5.** Serviks kanserli 8 olgunun hücre siklus ve DNA dağılımı

ST.	(İR	DİPLOİD PİK			ANÖPLOİD PİK		
		%	İNDEKS	S FAZI %	%	İNDEKS	S FAZI %
2 a		53,7	1	0	46,3	1,7	0,4
2a	2	82,8	1	4,6	17,2	1,7	26,2
1I)		100	1	19	0	0	0
1b	3	100	1	19,4	0	0	0
1b		75,9	1	24,1	5,2	1,754	0
2a	2	78,3	1	29,7	21,7	1,18	0
1b	3	52,4	1	0	47,6	1,308	0
1b	3	21,3	1	55,7	78,7	1,135	8,6

stage'li tümörlerin %67'sinin anöploid olduğunu bildirmişlerdir (4). Bu çalışmada ploidi en önemli bağımsız prognostik faktördür.

Volm ve ark. ilerlemiş over malignitelerinde, anöploidinin, aynı stage'deki diploid olgulara oranla belirgin olarak daha kısa süreye işaret ettiğini bulmuşlar (8,9).

İversen ve ark., 51 vakalık over ca materyelini prospektif olarak incelemişler. Ploidi hastalığın stage'i ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Diploid tümör olgularında, post operatif hastalısız sürevi belirgin olarak daha uzun iken, anöploidlerde çok daha agresif seyreden olgularla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Diploid tümörler için 18 aylık ortalama sürevi bildirilirken, anöploid olgularında bu süre 8 aydır (15).

Kallioniemi ve ark., 157 vakalık seride, ploidi hastalığının hem erken hemde ilerlemiş olgularda prognostik öneme sahip olduğunu bulmuşlardır (5). Regresyon analiziyle; anöploid tümörlerin diploid saptanan tümörlere göre, rölatif ölüm riskinin, tek anöploid pik için 2 kat, multiph anöploid tümörlerde 6 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Tetraploid DNA indeksi relatif düşük risk oranıyla

birlikte iken, hipertetraploid tümörler ileri derecede malignitelerdir (5).

Klemi ve ark. 160 vakalık seröz over kanseri serisi bildirmişler. Çok değişkenli analizlerde DNA indeksi, over kanserlilerde, teşhis, yaş stage, histolojik grade veya ploidi (diploid vs. anöploid) daha önemli bir prognostik faktör olarak göze çarpmış. 1.3'lük bir DNA indeksi daha az iyi seyirli (DI<1.3) daha iyi seyirli (DI>1.3) karsinomlarını ayırt etmede en etkili göstergedir (p<0.0002). DI>1.3 olan lezyonlar özellikle teşhis yaşı 60 ve daha yüksek olanlar (p<0.0002) ile low stage tümör olguları arasında (p<0.008) daha sıktır (6).

Diğer çoğu tümörlerde olduğu gibi endometriyumun iyi differansiyel tümörleri genellikle diploid, az differansiyel tümörler anöploiddir.

**Tablo 6.** Serviks kanserli olgularda diploid ve anöploid DNA indeksi S fazları dağılımı

grade	diploid		anöploid	
	index	s fazı %	index	s fazı %
2	1	15,48	1J	13,3
3	1	25,03	1,135	2,86

Atkin; 186 vakada, diploid DNA ile iyi differansiyel tümörlerde, anöploid olanlarda daha uzun bir sürvi bulmuştur (20).

Mobenger ve ark; Near diploid ve tetraploid tümörlerde, anöploid tümörlerden daha düşük bir ölüm hızı saptamışlardır (12).

Endometrial kanserli dokularda, nükleer morfolojik anormalliklerin artışı ile birlikte artan, belirgin olarak daha geniş S-faz fraksiyonuna sahip (normal endometruuna kıyasla), Grade 1 veya II endometrial çalar çoğunlukla diploid DNA içeriğine sahip iken 2.grup nuklear grade 3 tümör saptanmıştır. Bir grup aneuploid DNA yapısına sahip iken, diğer grup ileri derecede yüksek proliferasyon indeksi ile birlikte diploid'dir (12).

Geisinger ve ark;nın çalışmasında, 43 düşük stage'li endometrial adeno kanser vakasında; histolojik stage, invazyonun derinliği, östrojen reseptör varlığı ve proliferasyon aktivite de önemli Prognostik faktörler olmasına rağmen, hastalığın stage'i sürvi için en iyi göstergedir. Vakaların 2/3 'ü diploid dir ve DNA ploidi'sinin prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir (13).

İversen ve ark'a görede DNA içeriği en iyi prognostik belirteçtir. Reseptör durumu ve DNA içeriği belirgin olarak birliktelik gösterir. Reseptör pozitif veya reseptörden zengin tümörler sıklıkla normal DNA içeriğine sahiptir. Ek olarak; reseptörden fakir veya anormal DNA içeriğine sahip tümörü olan hastalar, bu özellikleri olmayanlardan daha yüksek mortaliteye sahiptirler (15).

Quallramor ve ark.az differansiyel endometrium kanserinde 'flow cytometric DNA analizi'nin primer öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir (14).

Yaptığımız çalışmada , endometrium kanserli olgularımızda tümör stage ve grade'i ile anöploid oran arasında bir ilişki saptanmamıştır. Aynı zamanda diploid ve anöploid piklerde bulunan Flow sitometri parametreleri (DNA indeksi, S fazı) ile stage ve grade arasında bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05).

Papanicolaou smear ve kolposkopinin yaygın kullanımıyla, daha çok sayıda serviks kanserinin daha erken safhalarda ve genç yaşlarda tanınabilmesi mümkün olmaktadır. İnvaziv servikal kanserlerin stage I'deki oranları artmakta ve ünnümüzde bütün tümörlerin 1/3 ile 1/2 arasında

görülmektedir. Böyle erken safhada tümörlerin saptanmaya başlaması, araştırmacıları prognostik faktörlerin tespitine yoğunlaştırdı. Connor. P.J yaşam süresinin servikal lezyon büyüklüğü ile yakinen ilişkili olduğunu bildirirlerken (18), Boycc ve ark.; tümör invazyon derinliği ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler (6,19).

Son yıllarda bazı stage I deki serviks kanserlerinin daha agresif oldukları görüldü. Birçok kanserlerde hücresel DNA içeriği ve proliferatif aktivitenin değerlendirilmesi yapıldı. Otomatik flow sitometri DNA içeriğinin daha hızlı ve doğru ölçümü için başlangıçta Fetilgen boyaları üzerinde çalışıldı. Ayrıca, hücre sikluslarının dağılımı hesaplanarak histogramlar oluşturuldu. Serviks kanserlerinde ve diğer kanserlerde Ploidi ve S-fazı fraksiyonların prognostik önemi konusunda bir çok araştırmacı farklı görüşler bildirmektedir. Atkin ve Ng (20,24) sıklıkla hücreli serviks kanserlerinin tüm stajelerinde DNA içeriğinin Fetilgen boyada statik sitometrik ölçümü kullanmışlar, diploid hücrelere sahip tümürlü hastaların prognozlarının kötü olduğunu bildirirlerken, Goppenger ve ark. aynı teknikle yaptıkları çalışmada 10 yıllık sürvinin diploid tümörlerde daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Rutgers ve ark. diploid tm de ve özellikle gene hastalarda prognozun kötü olduğunu, buna karşın daha iyi kısa sürvi ve daha az rekürens bildirdiler (21).

Bizim servikal kanserli olgularda, DNA Flow sitometrik incelemede, olguların yaklaşık %70'inde diploid, %30'unda anöploid hücre fazı tespit ettik. DNA Flow sitometrik değerler ile tümör stage ve gradeleri arasında ilişki bulunmamıştır (Kruskal-Vvallis nonparametrik Anova ve Chi-Karc testlerinde p>0.05). Başka bir çalışmada Strang, DNA içeriğinin gerek sürvi gerekse rekürens ile ilişkinin gösterilemediğini, fakat yüksek S-fazı fraksiyonu ile kötü prognoz arasında önemli ilişki olduğunu bildirdiler (22).

Sonuç olarak, genital tümörlerden over, serviks, endometrium kanserlerinde Flow sitometrik DNA incelemesinde anöploid, diploid oranları arasında ve anöploid piklerdeki (DNA indeksi, S faz oranları) parametreleri ile tümör stajeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sadece over tümörlerinde grade artıkça anöploid oranının arttığını saptadık.

## KAYNAKLAR

1. Hekim N, Peker İ. Flow sitometrimin klinikopatolojik önemi Dr.Pakizc İ. Tarzi Laboratuar Bülteni Yıl: 1\_ Sayı: 1 Kasım 1 993.
2. Sobin HL. Flow evtomerie Applications DNA analysis. Clinic applications ot'l low cytometry ASCI' Weckened of Pathology-July 1989: 17-121.
3. Fowler CW, Maddock MM, Moore DPI, Haskiil S. Significance of multiparameter flow.cytometric analysis of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:838-45.
- 4 .Fnedlander ML. Prediction of long term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1988; 6(2):282-90.
5. Kallioniemi O. Prognostic significance of DNA index,multiploidy and S-phase fraction in ovarian cancer. Cancer 1988; 61(2):334-9.
6. Klemi PJ. Clinical significance of abnormal nuclear DNA content in serous ovarian tumors. Cancer 1988; 62:2005-10.
7. Smit VT. Analysis of tumor heterogenity in apatient with a synchronously occurring female genital tract malignancies by flow cytomeytry, DNA fingerprinting,and immunohistochemistry. Cancer 1988; 62:1146-52.
8. Volm M. Prognostic significance of ploidy,proliferation,and resistance,predictive tests in ovarian carcinoma. Cancer Res 1985; 45(10):5180-85.
9. Ayhan A, Erdoğan M, Yiicc K. Malin over tümörlerinin klinik ve histopatolojik incelenimi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni özel sayı 1980; 12,227.
10. Christov K, Vassilev N. Flow cytometric analysis of DNA and cell proliferation in ovarian tumors. Cancer 1987; 60:121-5.
- 11.Susini T, Rapi S, Savino Luciano, Boddi V, Betti Piero, Massi Giambattista: Prognostic value of flow cytometric deoxyribonucleic acid index in endometrial carcinoma: Comparison with other clinical-pathologic parameters. Am J Obstet Gynecol 1994: 170:527-34.
- 12.Moberger B. The prosnostic significance of DNA measurement in endometrial carcinoma. Cytometry 1984; 5:430-6.
- LVGeisinger KR. Endometrial adenocarcinoma. Amultiparameter clinicopathoiogic analysis including the DNA profile and the sex steroid hormone receptors. Cancer 1986; 58:1518-25.
- 14.Qtillamor RM . Relative prognostic significance of DNA flow cytometry and histologic grading in endometrial carcinoma. Gynecol Obstet Invest 1988; 26(4):332-7.
- 15.İversen OE. DNA ploidy and steroid receptors as predictors of disease course in patients with endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67(6):53 1-7.
- 16.l-urain R John. Uterin Cancel-Jonathan S İberek (ed). Novak's Gynecology (12tTFI). Copyright 1996 Williams& Wilkins 351 West Camden street Baltimore, Maryland 21201-2436, 1065.
- 17.Minagawa Y, Kigawa J, Kanamon YJtamoclu II, Terakawa N. Tumor cell kinetics in elderly patients with cervical cancer. Obstet Gynecol 1993; 81:610-4.
- 1 S.Connor PJ, Miller DS, Bauer DK, Murad TM, Rademaker AW, Luram JL. Flow cytometric evaluation of early invasive cervical cancer. Obstet Gynecol 1993; 81:367-71.
- 19.Boyce J. Prognostic factors m stage 1 carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol 1981; 12:154.
20. Atkin\_NB. Clinical significance of ploidy in carcinoma of the cervix:İts relation to prognosis. Br Med J 1962; 2:1445-46.
21. Rutgers DH. DNA flow cytometry of squamous cell carcinoma as from the human uterine cervix: The identification of prognostically different subgroups. Radioother Oncol 1986; 7(3):249-58.
- 22.Strang P. S-phase rate as a predictor of early recurrences in carcinoma of the uterin cervix. Anticancer Res 1987; 7:807-10.
23. Hanselaar AG. DNA a ploidy patterns in cervical intraepithelial neoplasia grade 3. with and without synchronous invasive squamous cell carcinoma. Cancer 1988; 62(12): 2537-45.
24. Ng A B, Atkin NB. Histological cell type and DNA value in the prognosis of squamous cell cancer of uterine cervix. Br J Cancer 1973; 28:322-31.
25. Willen M. DNA analysis in 72 cervical biopsy specimens with squomous cell carcinoma. Flow cytometric applications DNA analysis-Gynecological diseases. Clinical applications of Flow cytometry, ASCP- National meeting - Fall, 1989; 91.