

# Endometrium Adenokanserinde Prognozu Belirleyen Faktörlerle DNA İçeriğinin İlişkisi

THE RELATIONSHIP BETWEEN PROGNOSTIC FACTORS  
AND DNA CONTENT IN ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMA

Gültekin KÖSE\*, Alpaslan ÖZDARENDELİ\*\*, Özay ORAL\*\*\*, Serap YALTI\*, Nezh HEKİM

\* Op.Dr.Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Başasistanı,

\*\* Op.Dr.Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı,

\*\*\* Doç.Dr.Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi,

""Doç.Dr.Pakize Tarzi Laboratuvarı, İSTANBUL

## ÖZET

**Amaç:** Endometrium adenokanserinde prognozu belirlemede kullanılan diğer faktörler ile DNA parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek.

**Çalışmanın yapıldığı yer:** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Pakize Tarzi Laboratuvarı, İstanbul.

**Materyel ve Metod:** Son 5 yıl içerisinde endometrium adenokanseri nedeniyle opere edilen ve histopatolojisi hastanemizde değerlendirilen 28 olgunun, DNA analizi için yeterli hücre sayısı içeren 13'ünün parafin bloklarında flowsitometrik DNA analizi yapıldı. DNA ploidi, S fazı ve DNA indeksi ile yaş, evre, histolojik grade ve myometrial invazyon derecesi arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Olguların ortalama yaşı  $54.2 \pm 12.1$ , en genci 27 ve en yaşlısı 72 idi. Anöploidi oranı %53.8'di ve evre arttıkça anöploidi oranı % olarak artmaktaydı. S fazı değeri ise anöploid olgularda yaklaşık 4 kat artarken ( $p < 0.05$ ), myometrial invazyon oranı ile de arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0.05$ ). Ayrıca histolojik grade ile arasında da pozitif bir korelasyon saptandı. DNA indeksinin de yaş, myometrial invazyon derecesi ve histolojik grade ile orantılı olarak arttığı bulundu.

**Sonuç:** Endometrium adenokanserinde, DNA parametrelerinin myometrial invazyon derecesi ve histolojik grade gibi kuvvetli prognostik faktörlerle korele olduğu görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium adenokanseri,  
Prognostik faktörler,  
Flowsitometrik DNA analizi

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7:108-112

Endometrium kanseri, ABD'de en sık görülen jinekolojik kanserdir. Bu ülkede her yıl yaklaşık 31000 yeni endometrium kanseri vakasına rastlanmaktadır (1). Ülkemizde ise 1940-50 yılları arasında 8-10 serviks kanserine karşı 1 endometrium kanseri düştüğü bildirilirken, zamanla bu oran 1/5'e, daha sonraları 1/2'ye düşmüş ve sonunda sıklık bakımından serviks kanseri

**Geliş Tarihi:** 16.05.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Gültekin KÖSE  
Ömerpaşa Sok. No:54/15  
Erenköy, İSTANBUL

## SUMMARY

**Objective:** To determine the relationship between DNA parameters and the other prognostic factors in endometrial adenocarcinoma.

**Institution:** Zeynep Kamil Maternity Hospital, Pakize Tarzi Laboratory, Istanbul.

**Material and Method:** Twenty-eight patients have undergone operation for endometrial adenocarcinoma in the last 5 years. In 13 of these, who had enough cell population for DNA analysis, cellular DNA content analyzed by flowcytometry using paraffin embedded archival material. DNA ploidy, S phase and DNA index were compared with age, stage, histological grade and depth of myometrial invasion.

**Findings:** Mean age was  $54.2 \pm 12.1$ , the younger 27 and the oldest 72. The rate of aneuploidy was 53.8% and this rate was raised in advanced stages. The percentage of cells in S phase was 4 times greater in aneuploid cases ( $p < 0.05$ ), and there was statistically significant relationship with myometrial invasion ( $p < 0.05$ ). Also, positive correlation with histological grade was detected. DNA index was raised proportionally with age, myometrial invasion and histological grade.

**Results:** DNA parameters revealed good correlation with prognostic factors such as histological grade and depth of myometrial invasion.

**Key Words:** Endometrial adenocarcinoma,  
Prognostic factors, Flowcytometric DNA analysis

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:108-112

belirgin olarak gerilirken, endometrium kanseri önemi artışlar göstermiştir (2).

Endometrium kanserinde bilinen prognostik parametrelerle açıklanamayan hastalık nüksleri çalışmacıları yeni prognostik parametrelerin araştırılmasına itmektedir. Bugün birçok prognostik parametre endometrium kanserinde kullanılmaktadır. Ancak her parametrenin aynı derecede önemli olmadığı açıktır.

Deoksiribonükleik asit (DNA) içeriğindeki normalden sapmalar artık insan solid tümörleri için genel kabul gören bir gerçektir. Araştırmacıların ilgisini bu sapmaların anlamlı olup olmadığı çekmektedir. Tümör hücreesindeki DNA'nın normal hücre DNA'sından farklı olması tümörde-

ki anormal ve aşırı derecedeki hücre proliferasyonunu açıklayabilir. Dolayısıyla bu farklılığın derecesi de hastalığın klinik seyriyle ilişkili olabilir.

İnsan tümör hücrelerinde, tümör hücresinin DNA parametrelerinin (Anöploid-diploid, proliferasyon indeksi, S fazı değeri, DNA indeksi) hastalığın seyrinde prognostik değeri olabileceği ileri sürülmektedir. Gastrointestinal ve ürolojik kanserler başta olmak üzere birçok kanserde (3) ve bu arada jinekolojik kaynaklı tümörlerde de DNA'nın prognostik değerine ilişkin çalışmalar yapılmaktadır (4-10). Jinekolojik tümörlerde DNA içeriğine ilişkin çalışmalar özellikle over kanseri üzerinde yoğunlaşmıştır. Over kanserinde tümör hücresindeki DNA'nın bağımsız bir prognostik parametre olduğu saptanmıştır (4,5). Daha az sayıda çalışmanın yapıldığı serviks kanserinde ise çalışmalardan anöploid ve S fazı değerlerinin prognostik değeri açısından birbiri ile çelişen sonuçlar alınmaktadır (6,7). Endometrium kanserinde ise göreceli olarak az sayıda DNA çalışmasının yapıldığını görmekteyiz (8-10). Endometrium kanserinde DNA içeriğinin prognostik değerini aydınlatmaya yönelik çalışmalar over kanserinde elde edilenlere yakın sonuçlar vermektedir. Ancak şimdiye kadar yapılmış az sayıdaki çalışmada elde edilen sonuçlarda tam bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışmanın amacı, endometrium adenokanşerinde tümör hücresindeki DNA içeriğinin evre, histolojik grade ve myometrial invazyon gibi bilinen kuvvetli prognostik parametrelere ilişkisini göreceli olarak belirlemektir.

## MATERYEL VE METOD

Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1990-1995 yılları arasında endometrium adenokanşer tanısı ile opere edilmiş 52 hasta olduğu saptandı. Bu hastaların 28 tanesinin ameliyat piyeslerinin hastanemizde incelendiği görüldü. Bu olgulardan en az 2'şer adet 50 mikrometre kalınlığında boyasız preparatlar hazırlandı. Tümör hücresi DNA'sındaki heterojeniteyi dışlayabilmek için analiz tüm olgularda birden fazla sayıda preparatın ayrı ayrı incelenmesiyle yapıldı.

Parafine gömülü dokular Hedley'in (11) tarif ettiği metodun küçük modifikasyonları ile flowsitometrik analize tabi tutuldu.

Flowsitometrik DNA analizi 5 VV'lık argon lazerle donatılmış "Coulter Profile Flowcytometry" (Coulter Electronics, Hialeah, Florida) cihazı ile Pakize Tarzi Laboratuvarı'nda yapıldı. Laser 500 mV sabit ışık çıkışı vermekteydi ve dalga boyu 488 nm idi. Floresansa karşılık pikler şeklinde histogramlar elde edildi. 2C kanal pozisyonundaki pikler diploid pik ve onun dışındaki pikler anöploid olarak kabul edildi. DNA indeksi anöploid hücre popülasyonunun ortalama pik kanalının, diploid hücre popülasyonunun ortalama pik kanalına oranı olarak tanımlandı. Analiz sonrasında yeterli hücre sayımı yapılabilen 13 olgu çalışma grubunu oluşturdu,

Elde edilen histogramların analizi MULTICYCLE paket programı (Phoenix flow Systems Inc., San Diego, California) yardımıyla yapıldı.

Hastalara ait klinik, yapılan ameliyat türü, histopatoloji gözden geçirildi. Yaş, grvida, parite, evre, histolojik grade, myometrial invazyon ve hastalığın klinik seyri ve daha sonraki ek tedavileri incelendi. Myometrial invazyon, tümörün myometriuma invazyon göstermediği veya myometrium 1/2 iç kısmına invaze olduğu durumda iç, myometrium 1/2 veya daha fazla dış kısmına invaze olduğu durumda ise dış olmak üzere iki grupta değerlendirildi.

Elde edilen DNA parametreleri (anöploidi, S fazı değeri ve DNA indeksi) yaş, evre, histolojik grade ve myometrial invazyon gibi parametrelerle karşılaştırılarak aralarındaki korelasyon saptanmaya çalışıldı.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde Fischer - exact ki - kare test, student-t testi kullanıldı.

## BULGULAR

Zeynep Kamil Hastahanesinde 1990-1995 yılları arasında endometrium adenokanşer tanısı ile opere edilmiş 52 hastanın 28 tanesinin parafinize blokları hastahane patoloji bölümünün arşivlerinden elde edilerek flowsitometrik DNA analizine alındı. Yirmisekiz olgunun 13 tanesinde yeterli hücre sayısı (her analiz başına 10 bin hücreden fazla) elde edildi. Bunların 7 tanesi anöploid, 6 tanesi diploid olarak değerlendirildi. Çalışmamızı oluşturan 13 olgunun en genci 27, en yaşlısı 72 yaşında ve ortalama yaş 54.2±12.1 idi. Yaş ortalaması anöploid olgularda 53.7±8.3, diploid olgularda 54.6±16.4 idi. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların ortalama gravidası 4.3±2.3 (0-8), paritesi 3.2±1.8 (0-6)'di. Bunlar aynı sıra ile anöploid grupta 5.6±1.4, 4.0±1.2 ve diploid grupta 2.8±2.4 ve 2.3±2.2 idi. Grvida açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken (p<0.05) parite açısından fark tesbit edilmedi.

Olgular 60 yaşa göre değerlendirildiğinde, anöploid olguların %42.9'u 60 yaşın üstünde iken, diploid olguların %33.3'ü ise 60 yaşın altındaydı. Anöploid olguların 5 tanesi evre 1, 2 tanesi evre 2-3, diploid olguların ise 4'ü evre 1 ve 2'si evre 2-3 şeklindeydi. Histolojik G1 olan 8 vakanın %50'si diploid iken, G2 ve 3 olan 5 vakanın %60'ı anöploid idi. Yine anöploid olguların %71.4'ünde dış myometrial invazyon görülürken, bu oran diploid grupta %16.7 idi (Tablo 1). Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

S fazı, diploid olgularda ortalama 9.25±3.41, anöploid olguların diploid fazında 35.47±19.6 olarak bulundu. Görüldüğü gibi iki grup arasında yaklaşık 4 kat fark bulunmaktadır. Ancak histogramların paket programlarla kompüterize analizinde, anöploid popülasyonuna ait G1 pikinin, diploid popülasyonun S fazı ile üst üste binmesi nedeniyle, anöploid tümörlerde diploid popülasyonun S fazının doğru değerlendirilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Histogramda görülebilir bir G1 piki oluşturmamış anöploid bir hücre popülasyonu, kendisini diploid hücre popülasyonunun S fazında artış şeklinde de ortaya koyabilir. Diploid hücre popülasyonunun S fazındaki

**Tablo 1.** DNA ploidinin evre, grade ve myometrial invazyona göre dağılımı

	Anöploid n	Diploid n
Evre 1	5	4
Evre 2-3	2	2*
G1	4	4
G2-3	3	2*
iç (<1/2)	2	5
Dış (>1/2)	5	1*

\*Anlamsız

**Tablo 2.** S fazı değerinin DNA ploidi, yaş, evre, histolojik grade ve myometrial invazyon derinliğine göre dağılımı

Parametre	S fazı değeri (Ort±SD)
DNA ploidi	
Anöploid	35.47±19.6
Diploid	9.25±3.41*
Yaş	
60 yaş altı	33.97±18.98
60 yaş ve üzeri	24.15±13.25**
Evre	
E1	25.48±12.42
E2-3	18.61±12.36**
Grade	
G1	20.83±16.87
G2-3	29.07±19.43**
Myometrial invazyon	
<1/2	15.07±9.86
>1/2	33.05±16.65*

\*p&lt;0.05, \*\*Anlamsız

**Tablo 3.** DNA indeksinin yaş, evre, histolojik grade ve myometrial invazyon derecesine göre dağılımı

Parametre	DNA indeksi (Ort±SD)
Yaş	
60 yaş altı	1.39±0.51
60 yaş ve üzeri	1.61±0.57*
Evre	
E1	1.51±0.49
E2-3	1.46±0.68*
Grade	
G1	1.36±0.42
G2-3	1.69±0.66*
Myometrial invazyon	
<1/2	1.26±0.44
>1/2	1.76±0.52*

\*Anlamsız

**Tablo 4.** Cut off değeri 1.92 alındığında DNA indeksi ile yaş, evre, histolojik grade ve myometrial invazyon derecesi arasındaki ilişki

Parametre	DK1.92 (n)	DI>1.92 (n)
Yaş		
60 yaş altı	4	2
60 yaş ve üzeri	6	1*
Evre		
E1	6	2
E2-3	4	1*
Grade		
G1	7	1
G2-3	3	2*
Myometrial invazyon		
<1/2	6	1
>1/2	4	2*

\*Anlamsız

Dİ: DNA indeksi

artışın hücre sayısı fazla olmayan bir anöploid popülasyondan kaynaklandığı düşünülürse, anöploid hücrelerin G1 pikine hücre sayısını diploid hücrelerin S fazına katarak yapılan bir değerlendirmede akla yatkın olacaktır. Bu durumda anöploid tümörlerde; "Diploid hücre pop. S fazı + Anöploid hücre pop. G1 piki" formülü daha uygundur. Elde edilen değerlere ise düzeltilmiş S fazı değerleri denir. Anöploid olgularda bu formülle elde edilmiş düzeltilmiş S fazı değerleri ile ortaya çıkan sonuçlar ise şöyledir; 60 yaşın altındaki olgularda S fazı ortalaması 33.97±18.98, 60 yaşın üzerinde ise 24.15±13.25'dir. Evre 1'de S fazı ortalaması 25.48±12.42, evre 2-3'de 18.61±12.36 idi. G1'de S fazı ortalaması 20.83±16.87, G2-3'de 29.07±19.43 idi. Tüm bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2).

Myometrial invazyonla S fazı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Myometrial invazyon 1/2'den az olan olgularda S fazı ortalaması 15.07±9.86 iken 1/2'den fazla invaze olanlarda ise 33.05±16.65 olarak bulunmuştur (p<0.05).

DNA indeksi (Dİ), anöploid pikin gözlemlendiği ortalama G1 değerinin, diploid pikin ortalama G1 değerine oranı olarak kabul edildiğinde, diploid olguların tümünde Dİ 1.00 iken, anöploid olgularda ortalama Dİ 1.92±0.32 (minimum: 1,4, maksimum: 2.44)'dir.

DNA indeksi yaş, grade ve myometrial invazyon artmasıyla artmakta, evre artmasıyla ise azalmaktadır, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3).

DNA indeksinde, anöploid gruptakilerin ortalama değeri olan 1.92 cut off olarak alınırsa, bu değer yukarıdaki olguların grade ve myometrial invazyon ile korelasyonu gösterdiği, yaş ve evre ile aynı korelasyonu göstermediği görüldü. Ancak cut off değeri olan 1.92 DNA indeksi ile 4 parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Klinisyenler, bir kanser hastasının tedavisini planlayabilmek için hastalığın seyrini önceden kestirebilmeyi sağlayacak prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç duyarlar. Buna göre yüksek risk taşıyan kişilere daha agresif tedavi yöntemlerini uygulamak gerekmektedir. Halen evre, histolojik grade ve myometrial invazyon derinliği ile birlikte 10 faktörün daha (yaş, peritoneal sitoloji, lenf nodu tutulumu, histolojik tip, uterus büyüklüğü, adneksiyal yayılım, hormonal reseptörler, kapiller tutulum, tümör büyüklüğü, DNA içeriği ve proliferatif aktivite) endometrium kanserinin seyrini bağımsız olarak etkilediği bildirilmektedir (1,12). Tümör hücresindeki DNA'nın araştırılması ise yeni sayılabilecek faktörlerden birisidir.

Atkin ve Moberger (13,14) statik sitometri yöntemiyle yaptıkları araştırmalarla endometrium kanserinde DNA analizi çalışmalarının öncüsü olmuşlardır. Bu iki araştırmacı diğer bazı çalışmalar ile birlikte tümör hücre DNA'sını diğer histopatolojik parametrelerle ve sürviv ile karşılaştıran statik sitometri çalışmalarını yapmışlar ve bugünkü flowsitometrik DNA analizlerinin temel aldığı esasları ortaya koymuşlardır. Flowsitometri statik sitometriye göre daha kısa sürede ve çok daha fazla sayıda hücre analizini yapmaya olanak sağlayan bir yöntemdir. Daha sonra Hedley'in (11) parafinde saklanmış dokulardan çalışmayı sağlayan tekniği geliştirmesi, flowsitometri yönteminin uygulama sahasını olağanüstü genişletmiştir. Bugün taze dokudan ve parafinde saklanmış materyalden yapılan flowsitometrik çalışmalar tümör DNA çalışmalarının çok önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Biz de bu çalışmamızda parafinize dokuları DNA çalışmaları için kullandık.

Endometrium kanserinde anöploid oranı %18-43 arasında değişmektedir (15,16). Biz ise çalışmamızda 13 olgudan 7 tanesinde (%53.8) anöploidi saptadık. Ancak değişik çalışmalarda anöploidinin tanımında kullanılan kriterlere göre sıklığı da değişiklik göstermektedir. Halen kullanılan nomenklatür diploid pik yanında ikinci bir pikin görülmesini anöploidi kabul etmektedir (17). Ancak Lindahl (18) bu kabulün neardiploid populasyonunun atlanması riskini taşıdığını ileri sürmektedir. Lindahl 3 ayrı anöploidi tanımını test eden ve taze preparatı kullandığı bir klinik çalışmada, olguları DNA indeksi 1.06'nın üzerinde olanlar (metod A), DNA indeksi 1.08'in üzerinde olanlar (metod B) ve diploid pik yanında ikinci pik gösterenler (metod C) olmak üzere 3 gruba ayırmış ve incelemiştir. Anöploidi tanımı olarak metod A kullanıldığında anöploid olguların oranı 110 olguda 15 olgu artarak %28'den %42'ye çıkmıştır. Ayrıca metod A ileri derecede prognostik değer taşıyan bir parametre olarak çıkarken, metod C anlamlı bulunmamıştır.

Parafinde saklanmış dokuda çalışan ve ikinci bir pik varlığını anöploidi kabul eden Newburry (15), 233 olgulu geniş serisinde yalnızca %18 hastada anöploidi saptamıştır. Bu çalışmada anöploidinin bağımsız bir prognostik faktör olmadığı, multivaryant analizde sadece evre, DNA indeksi ve myometrial invazyonun prognostik değer taşıdığı gösterilmiştir. Parafinde saklanmış dokularda yapılan çalışmalardan yalnızca 1 tanesinde halen

kullanılan tanımıyla anöploidinin prognostik değeri olduğu gösterilebilmiştir (16,18,19).

Bizim çalışmamızda kullandığımız anöploidi tanımı Lindahl'in çalışmasındaki metod C'ye uymaktadır. Bunun sebebi ise çalıştığımız laboratuvarın bu yöntemi kullanmasıdır. Anöploid oranı olarak bulduğumuz %53.8 oranı literatürdeki oranların biraz üstündedir. Bunun nedeni diğer çalışmalardaki olgu sayısının daha fazla olmasına ve çalışmanın yapıldığı cihaza bağlı olabilir. Çalışmalarda anöploidinin prognostik değerinin yeterince gösterilememesinin bir nedeni Lindahl'in ileri sürdüğü gibi belki de anöploid olguların bir kısmının kaçırılmasıdır. Newburry (15), kontrol preparatlarının kullanılmasının anöploidi oranını artırdığını, kendisinin 233 olgudan 109'unda kontrol preparatı kullanarak anöploid olgulara 2 olgu eklendiğini bildirmektedir. Biz de bu özelliği göz önünde tutarak her olguda birden fazla parafinize blok kullandık. Bir başka neden ise endometrium kanserinde değişik histolojik tiplerde anöploidi oranının farklı olması olabilir. Papiler seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom gibi tiplerde anöploidi oranı daha yüksek olurken, bizim çalışmada grubumuzu oluşturan olgularda olduğu gibi endometrium adenokarsinomunda anöploidi oranı daha düşük olmaktadır. Ayrıca atlandığı düşünülen neardiploid olguların klinik seyrinin diploid olgulardan farklı olduğunu gösterir verilerde yoktur ve kötü seyrettiği bilinen anöploid olgularda zaten DNA indeksi yüksek olan olgulardır (15,20). Ayrıca tümör dokusundaki DNA içeriğinin heterojen olarak dağıldığını ve bu nedenle doğru değerlendirme için her tümörde birden fazla sayıda analiz yapmanın gerekliliği vurgulanmaktadır.

Çalışmamız elde olmayan nedenlerle sadece son 5 yılı içermektedir. Bu nedenle sürvi hakkında anöploidin prognostik faktör olup olmadığını söylemek oldukça zordur. Bu süre içinde takip edilen hastalardan 1 tanesi kaybedilmiştir. Bu olgunun da anöploid olduğu saptanmıştır.

Olgularımızda anöploidi ile yaş arasında bir bağlantı bulunmamıştır. Ancak olgularımızda histolojik grade olarak G3 olan tek vakada anöploiddir. Aynı durum evre içinde geçerlidir. Evre 2'deki 3 vakanın 1 tanesi anöploid olurken, evre 3'deki tek vakamız da anöploid yapıda idi. Vaka sayımızın azlığı göz önünde tutulursa istatistiksel anlamlı bir artış olmamasına rağmen anöploid oranı yüzde olarak evre arttıkça artmaktadır. Diğer bazı çalışmalar da bu bulguyu desteklemektedir (15,20).

Anöploid tümörlerde myometrial invazyon derinliğinin diploid tümörlerden daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (15,18,20). İversen ise (12) anöploidi ile myometrial invazyon arasında ilişki saptamamıştır. Wagenius ve arkadaşları (21), preoperatif irtrakaviter radyoterapi yapılan 129 evre 1 ve evre 2 endometrium kanseri olgusunda DNA parametreleri ile rezidiv tümörlerdeki myometrial invazyon derinliğini karşılaştırmışlar, anöploid tümörlerin radyoterapi sonrası cerrahi olarak çıkarılmış spesimenlerde dahi anlamlı olarak daha derin myometrial invazyon yapma eğiliminde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda myometrial invazyon derecesi 1/2'den fazla olan 6 vakanın 5'inde (%83.3) anöploidi

saptanmış, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda tümör hücresindeki S fazının önemli bir prognostik parametre olduğu gösterilmiştir. S fazi anöploid olgularda diploidlere göre yaklaşık 4 kat fazladır ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Nevvburry'nin (15) serisinde S fazi %8'in üzerinde sadece 6 olgu olduğundan bu parametrenin değerlendirilmesi yapılamamaktadır. Lindahl (18) ise S fazının prognostik faktör olarak görülmediğini ancak grade ile ilişkili bulunduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda S fazi değerleri grade ve myometrial invazyon derinliği ile korelasyon gösteren bir prognostik parametre olarak gözükmemektedir. Myometrial invazyon 1/2'den az olgularda ortalama S fazi değeri 15.07 olarak bulunurken bu değer myometrial invazyonu 1/2'den fazla olanlarda 33.05'e yükselmektedir ( $p<0.05$ ).

DNA indeksi, çalışmamızda S fazi gibi anlamlı bir parametredir. DNA indeksi anöploid olgularda ortalama 1.92 olurken diploid olgularda 1.0 idi. Çalışmamızda DNA indeksinin 60 yaşın üzerinde %15.8 oranında arttığı, ayrıca grade (%12.4) ve myometrial invazyon derecesi (%14.0) ile uyumlu olarak artış gösterdiği görülmüştür. Evre arttıkça ise DNA indeksinde %3.7'lik bir azalma saptanmıştır. Nevvburry (15) DNA indeksini evreden sonraki en değerli prognostik faktör olarak vermekte ve cut-off değeri olarak kullandığı 1.5'in üzerindeki değerlerde hastalığın daha agresif seyrettiğini bildirmektedir. Biz de çalışmamızda anöploid olgularda DI ortalaması olan 1.92 değerini cut off değer kabul ettiğimizde bu özelliğe sahip 3 olgu saptadık. Bunların 2 tanesinin G2-3 ve myometrial invazyonun 1/2'den fazla olduğu gözlemlendi. Cut off değer ile histolojik grade ve myometrial invazyon derecesi arasında pozitif bir korelasyon bulundu.

Çalışmamızda dikkat çeken bir başka özellik ise yaş faktörünün DNA içeriğini fazla etkilememesidir. 60 yaş ve üzerinde DI'de artma saptadık. Anöploidi ve S fazi değerlerinde ise artış gözlemedik. Yayınlarda yaş ile DNA parametreleri arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Frick ve arkadaşları (22) evre 1'deki endometrium kanserlerinde yaptıkları çalışmalarında 60 yaş üzerindeki olgularda 5 yıllık yaşam beklentisinin %80'den %56'ya indiğini göstermişlerdir. Bunun nedeni olarak, erken yaşta görülen kanserlerin genellikle daha düşük grade'li ve daha düşük evreye sahip olması gösterilmektedir (23). Ancak bununla birlikte çalışmamızda olduğu gibi DNA indeksinin yaşla birlikte yükselmesine de bağlı olabilir. Bu nedenle yaş ile DNA içeriği ilişkisini ortaya koyabilmek için geniş serilerde yapılmış multivaryant prognoz çalışmalarına gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Cancer Statistics. A Cancer Journal for Clinicians 1988; 38::5.
2. Yavuz H. Kadın genital kanserleri. Ankara: Yargıçoğlu Matbaası, 1978: 97-119.
3. Barlogie B, Drewinko B, Schumann J et al. Cellular DNA content as a marker of neoplasia in man. Am J Med 1980; 69:195.
4. Patricia SB, Robert RK. Flow cytometric evaluation of ovarian cancer. Cancer 1993; 71:1621-28.
5. Janice ML, Daid SW, Phylis CH. Flow cytometric analysis of nuclear DNA content in ovarian tumors. Cancer 1992; 69:2668-75.
6. Connor JP, Miller DS, Bauer KD, Murad TM. Flow cytometric evaluation of early invasive cervical cancer. Obstet Gynecol 1993; 81(3):367-71.
7. Minagawa Y, Klgawa J, Kanamori Y, Itamochi H. Tumor cell kinetics in elderly patients with cervical cancer. Obstet Gynecol 1993; 81(4):610-4.
8. Newburry R, Schuerch C, Goodspeed N, Fanning J. DNA content as a prognostic factor in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1990; 76:251-6.
9. İversen OE. Flow cytometric deoxyribonucleic acid index. A prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:770-6.
10. Friberg LG, Noren H, Delle U. Prognostic value of DNA ploidy and S phase fraction in endometrial cancer stage 1 and 2. A prospective 5 year survival study. Gynecol Oncol 1994; 52:64-9.
11. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW et al. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin embedded archival material using flow cytometry. J Histochem Cytochem 1983; 31:1333.
12. İversen OE, Utaaker E, Skarland E. DNA ploidy and steroid receptors as predictors of disease course in patients with endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67:531.
13. Atkin NB. Prognostic significance of ploidy level in human tumors. 1. Carcinoma of the uterus JNCI 1976; 56:909.
14. Moberger B, Auer G, Forsslund G. The prognostic significance of DNA measurement in endometrial carcinoma. Cytometry 1985; 5:430.
15. Newburry R, Schuerch C, Goodspeed N, Fanning J, Glidewell O, Evans M. DNA content as a prognostic factor in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1990; 76:251.
16. Kanski AA, Myles JL, Sawyer T, Neisler J, Phibbs G, Leininger S, Kim K, Dobelbower RR. Flow cytometric DNA content analysis of paraffin block embedded endometrial carcinoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1991; 21:1033.
17. Hiddemann W, Schumann I, Andreeff M, Barlogie B, Herman C, Leif R, Mayall B, Murphy R and Sandberg A. Convection of nomenclature for DNA cytometry. Cytometry 1980; 5:445.
18. Lindahl B, Alm P, Ferno M, Killander D et al. Prognostic value of flow cytometrical DNA measurements in stage 1-2 endometrial carcinoma. Anticancer Research 1987; 7:791.
19. Quillamor RM, Furlong JW, Hoschner JA, Wynn RM. Relative prognostic significance of DNA flow cytometry and histologic grading in endometrial carcinoma. Gynecol Obstet Invest 1988; 26:332.
20. İversen OE. Flow cytometric DNA Index. A prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:770.
21. Wagenius G, Strang P, Boman K, Tribukait B, Stendahl U. Residual myometrial invasion after intracavitary irradiation of endometrial adenocarcinoma stages 1 and 2. Relations to DNA content and S phase rate. In Vivo 1988; 2:243.
22. Frick HC, Munnell EW, Richart RM, Berger AP, Lawry MR. Carcinoma of the endometrium. Am J Obstet Gynecol 1973; 115:663.
23. Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW. Endometrial carcinoma in premenopausal women: A clinicopathological study. Gynecol Oncol 1985; 20:298.