

Kolorektal Kanserlerde Doku β -HCG Ekspresyonunun Prognostik Değeri

THE PROGNOSTIC VALUE OF TISSUE EXPRESSION OF β -HCG IN COLORECTAL CANCER

Dr.Okan ERDOğAN*, Dr.Gülgün ERDOğAN**, Dr.Taner ÇOLAK*,
Dr.Alihan GÜRKAN*, Dr.Gökmen GÜZEL*, Dr.Tekinalp GELEN**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi* ve Patoloji** ABD, ANTALYA

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanserlerde β -HCG ekspresyonunun lokal tümör davranışı ve sağ kalım ile ilişkisinin incelenmesi

Durum değerlendirmesi: Kolorektal kanserlerde bilinen prognostik belirteçlerin dışında tümörün biyolojik davranışının belirlenmesinde β -HCG ekspresyonunun değeri tartışmalıdır.

Yöntem: 1989- 1998 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı ile opere edilen 34' ü erkek (yaş ort. 55 \pm 14 yıl), 26' sı kadın (yaş ort. 61 \pm 11 yıl) toplam 60 hastanın patolojik verileri ve klinik takip sonuçları retrospektif olarak incelendi. Dokuda β -HCG ekspresyonu immünohistokimyasal olarak saptandı. Klinik-patolojik veriler ile β -HCG pozitifliğinin ilişkisi ve bu verilerin hastaliksız ve toplam sağ kalım ile ilişkisi değerlendirildi. Çapraz tablolarda χ^2 veya Fisher testi kullanıldı. Yaşam analizlerindeki anlamlılık Log rank ve Cox regresyon testi ile araştırıldı.

Çıkarımlar: β -HCG, 21 hastada (%35) pozitif, 39 hastada (%65) negatif bulundu. Tümör evresi, lenfatik, perinöral ve venöz invazyon varlığı, tümör diferansiyasyon derecesi ile β -HCG pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Hastaliksız sağ kalım süresi β -HCG pozitif grupta ortalama 65 \pm 11 ay, toplam sağ kalım 81 \pm 11 ay, negatif olan grupta hastaliksız sağ kalım süresi ortalama 78 \pm 10 ay, toplam sağ kalım ise 85 \pm 9 ay olarak bulundu. β -HCG pozitif ve negatif gruplarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %45 ve %54, toplam sağ kalım oranları ise her iki grupta %55 olarak hesaplandı. Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın verilerine göre, β -HCG ekspresyonunun kolorektal kanserli hastalarda lokal tümör davranışı ve sağ kalımın belirlenmesinde anlamlı katkısının olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler : Kolorektal kanser, β -HCG, prognoz

SUMMARY

The value of the b-HCG expression in biologic behavior of colorectal tumors is unclear. In this study, we aimed to evaluate the effect of expression of b-HCG on local tumor behavior and survival in the patients with colorectal cancer. Between 1989 and 1998, the medical record of the sixty colorectal carcinoma patients (35 male and 25 female) who underwent operation was reviewed. 21 pts (35%) were b-HCG positive, while 39 (65%) were negative according to established scoring system. χ^2 or Fisher exact test was used in comparison of pathologic data. The differences of survival analysis calculated by using log-rank and cox-regression test. There was no correlation between b-HCG expression and tumor grade, stage, invasion (lymphatic, peri-neural and venous) and differentiation rate ($p>0.05$). Disease free survival (DFS) and overall survival (OS) were 65 \pm 11 months and 81 \pm 11 months in b-HCG expression (+) group, respectively. DFS and OS were 78 \pm 11 months and 85 \pm 9 months in b-HCG expression (-) group, respectively. Also in the same manner, DFS and OS were 45%, 55% in b-HCG expression (+) group, where

as 54, 55% in b-HCG expression (-) group for five years. There was no survival difference between b-HCG expression (+) and (-) group according to Cox regression analysis ($p > 0.05$). According to our analysis, b-HCG expression was not significant for the definition of the local tumor behavior and survival in colorectal cancer patients.

Keywords: Colorectal cancer, b-HCG, prognosis

Kolorektal karsinomlar, tüm dünyada 3. sıklıkla izlenen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında akciğer karsinomlarından sonra 2. sırada yer alan tümörlerdir (1,2). HCG plasental sinsisyotroblastlardan salgılanan, trofoblastik tümörler tarafından üretilen, buna rağmen non-trofoblastik tümörlerde de varlığı tespit edilmiş α ve β subünitlerinden oluşan glikoprotein yapısında bir hormondur. α subüniti diğer glikoprotein yapısındaki hormonlarla benzerlik gösterirken, β subüniti HCG için spesifiktir. Hamilelik ve trofoblastik hastalıkta geleneksel bir marker olarak bilinir (3,4). Nontrofoblastik tümörlerde (Akciğer, mesane ve mide tümörleri) hem tümör dokusunda hemde serumda varlığı kötü prognozla ilişkili olarak gösterilmiştir (5-10). Kolorektal kanserlerde β -HCG ekspresyonunun prognostik rolü tartışmalıdır. Hasta serumunda ve dokuda immünohistokimyasal olarak tesbit edilen β -HCG varlığının kötü prognoz göstergesi olup müsinöz

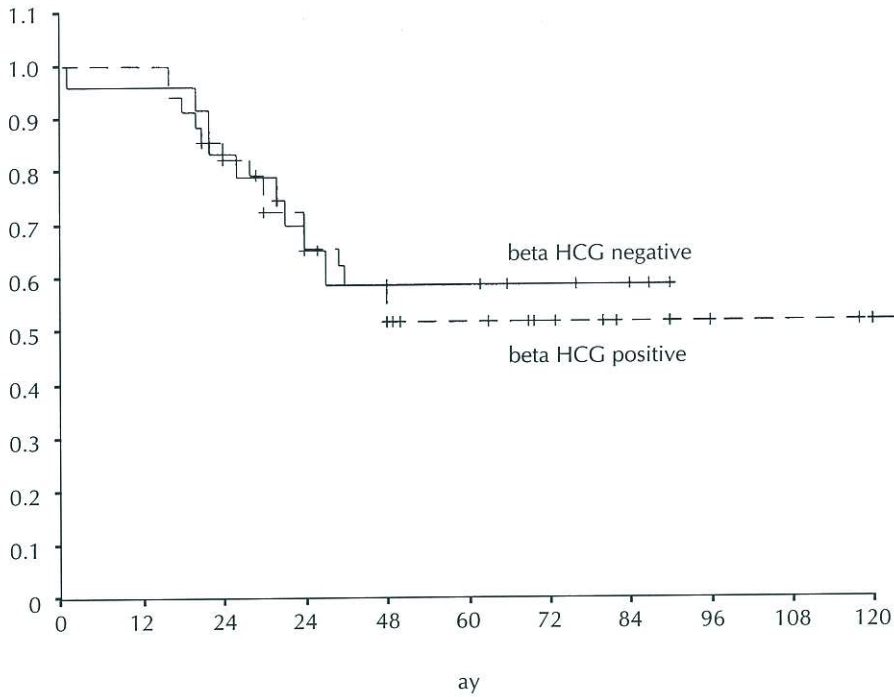
tümörlerde, az diferansiye olgularda ve tüm barsak duvarını infiltre etmiş tümörlerde daha yüksek oranda görüldüğü ve diğer klinikopatolojik parametrelere ek olarak prognozun belirlenmesinde bağımsız bir kriter olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar çoğullukta (11-15). Bu konuyla ilgili 2 çalışmada ise β -HCG ekspresyonunun kolorektal tümörlerde prognozun belirlenmesinde katkısının olmadığı belirtilmektedir (16,17). Bu çalışmada kolorektal 60 kolorektal kanserli hastada β -HCG pozitifliğinin tümörün lokal davranışı ve sağ kalım ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 1989 – Ekim 1998 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda kolorektal karsinom tanısı ile opere edilen 310 hastadan klinik takibi yapılan

TABLO 1: β -HCG POZİTİFLİĞİNİN PATOLOJİK PARAMETRELER İLE OLAN İLİŞKİSİ

| | | β -HCG negatif (no) | β -HCG pozitif (no) | P değeri |
|-------------------|--------|------------------------------|------------------------------|----------|
| Grade | I-II | 29 | 14 | 1 |
| | III | 7 | 4 | |
| Venöz invazyon | yok | 33 | 19 | 0,701 |
| | var | 6 | 2 | |
| Lenfatik invazyon | yok | 28 | 17 | 0,435 |
| | var | 11 | 4 | |
| Nöral invazyon | yok | 33 | 17 | 0,729 |
| | var | 6 | 4 | |
| Lenfatik metastaz | yok | 23 | 9 | 0,233 |
| | var | 16 | 12 | |
| Evre | I-II | 23 | 9 | 0,233 |
| | III-IV | 16 | 12 | |



Şekil 1: β -HCG pozitif ve negatif hastalarda toplam sağ kalım analizi

Patoloji Anabilim Dalı arşivine kayıtlı doku tanısı olan 60 hasta çalışmaya alındı. Kolorektal kanser rekürrensi nedeniyle cerrahi uygulanan, histopatolojik tanısı adenokarsinom ya da müsinöz adenokarsinom olmayan, tümör dokusu immünohistokimyasal değerlendirmeye uygun olmayan, rezeksiyon materyalinde başka barsak patolojileri saptanan, operatif mortalitesi olan ve klinik takip sonuçlarına ulaşamayan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Hastaların 34'ü erkek (%56.7), 26'sı kadın (%43.3) olup erkeklerin yaş ortalaması 55 ± 14 yıl (28-83), kadınların yaş ortalaması 61 ± 11 (35-82) yılı ve 34 erkek hastanın 22'sinde kolon 12'sinde rektum karsinomu; 26 kadın hastanın 13'ünde kolon 13'sünde rektum karsinomu saptandı. Hastalar WHO sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; 40 hasta adenokarsinom (22'si erkek, 15'i kadın), 18 hasta müsinöz karsinom (11'i erkek, 10'u kadın), 2 hasta ise senkron tümörlere sahip olup hem müsinöz adenokarsinom hem de adenokarsinom saptandı.

Çalışmaya alınan hastalarda cinsiyet, Grade (Grade I ve II-Grade III), Evre (Evre I ve II - Evre III-IV), lenfatik, venöz ve perinöral invazyon varlığı ve β -HCG pozitifliğinin hastalığa bağlı ölüm, hastalık tekrarı (metastaz veya lokal nüks) ve sağ kalım süreleri ile ilişkisi araştırıldı. Ayrıca bu

hastalarda β -HCG pozitifliğinin, grade (grade I ve II- grade III), evre (evre I ve II - Evre III-IV), lenfatik, venöz ve perinöral invazyon varlığı ile birebir ilişkisi olup olmadığı incelendi.

İmmünohistokimyasal yöntem:

Rezeksiyon materyaline ait parafin bloklara immünohistokimyasal olarak "Streptoavidin-Biotin Kompleks" yöntemi ile Rabbit Anti-HCG (Dako) antikoruna uygulandı. Plasental doku pozitif kontrol, normal kolon mukozası negatif kontrol amaçlı kullanıldı.

İmmünohistokimyasal değerlendirme:

İmmünohistokimyasal boya ışık mikroskopunda iki ayrı patolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirildi. Homojen sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. Boyanan hücre miktarı yüzde alan olarak belirtildi, boyanma şiddeti ise hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++) olarak derecelendirildi. Skorum sistemi oluşturmak amacıyla ile boyanan yüzde alan ve boyanma şiddeti şu şekilde puanlandı : Boyanan yüzde alan: %0=0, %25altı =1, %25-75 =2, %75 üstü =3 ; boyanma şiddeti, yok =0, hafif = 1, orta =2, şiddetli =3 olarak kabul edildi. Puanlamayı takiben boyanma yüzdesi skoru ve boyanma şiddeti skoru toplanarak 0-6 arasında sayısal değerler

TABLO 2: CİNSİYET VE PATOLOJİK PARAMETRELER İLE β -HCG POZİTİFLİĞİNİN HASTALIKSIZ YAŞAM VE HASTALIKTAN ÖLÜM İLE OLAN İLİŞKİSİ

| | | Yaşayan hasta (no) | Ölen hasta(no) | P değeri | Hastalık tekrarı yok(no) | Hastalık tekrarı var(no) | P değeri |
|-------------------|---------|--------------------|----------------|----------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Cinsiyet | Kadın | 19 | 7 | 0,071 | 16 | 10 | 0,265 |
| | Erkek | 17 | 17 | | 16 | 18 | |
| Grade | I-II | 26 | 17 | 1 | 25 | 18 | 1 |
| | III | 7 | 4 | | 6 | 5 | |
| Venöz invazyon | yok | 33 | 19 | 0,247 | 30 | 22 | 0,13 |
| | var | 3 | 5 | | 2 | 6 | |
| lenfatik invazyon | yok | 28 | 17 | 0,543 | 25 | 20 | 0,55 |
| | var | 8 | 7 | | 7 | 8 | |
| Nöral invazyon | yok | 34 | 16 | 0,01 | 30 | 20 | 0,035 |
| | var | 2 | 8 | | 2 | 8 | |
| Lenfatik metastaz | yok | 22 | 10 | 0,139 | 22 | 10 | 0,01 |
| | var | 14 | 14 | | 10 | 18 | |
| β -HCG | negatif | 23 | 16 | 0,825 | 22 | 17 | 0,515 |
| | pozitif | 13 | 8 | | 10 | 11 | |

elde edildi. 0-3 arasındaki değerler negatif (-), 4-6 arası değerlerde pozitif (+) olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirme:

β -HCG pozitifliği ve diğer klinik-patolojik verilerin kendi aralarındaki korelasyonları ile her bir parametrenin hastalık nedeniyle ölüm ve hastalık tekrarı ile olan ilişkisi Ki-kare veya Fisher Ki-Kare testi ile incelendi. Yaşam analizleri Kaplan-Meiere yöntemi'ne göre yapıldı. Yaşam eğrileri arasındaki farkın anlamlılığı için Log rank testi uygulandı. β -HCG pozitifliği ve diğer klinikopatolojik parametrelerin hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım süreleri ile olan ilişkisi Cox regresyon analizi ile belirlendi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

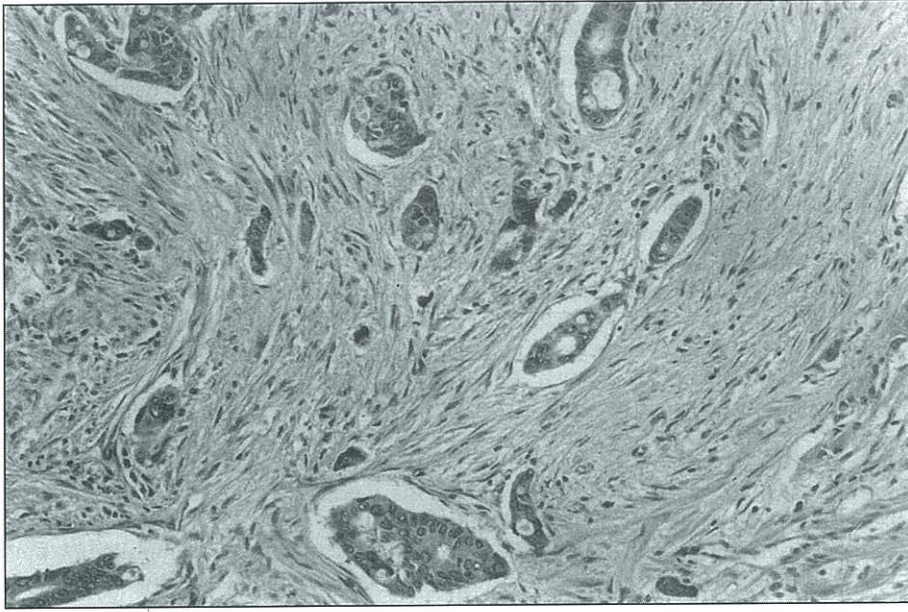
SONUÇLAR

Oluşturulan skora göre β -HCG ile 21 (%35) hasta pozitif, 39 (%65) hasta negatif izlendi (Resim 1). Takip süresi medyan 38 ay (16-132 ay) idi. Takip sırasında hastaların 24'ü (%40)

kaybedildi, 28 hastada (%46.7) ise hastalık tekrarı görüldü (13 metastaz, 5 lokal rekürens, 10 metastaz ve lokal rekürens). Yaşayan hastalar için takip süresi medyan 64.5 ay (21-132 ay) idi. Hastalık nedeni ile ölüm medyan 30 ayda (16-48), hastalık rekürens medyan 29 ayda (16-48) görüldü.

Lenfatik, perinöral ve venöz invazyon, tümör evresi, lenf metastazı varlığı ve tümör difransiasyonu ile β -HCG pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo I). Patolojik incelemede saptanan nöral invazyon hastalık tekrarı ve hastalık nedeniyle ölüm ile ilişkili bulunurken lenfatik metastaz varlığı ise hastalık tekrarı ile ilişkili bulundu. Diğer parametreler ile hastalık nedeni ile ölüm ve hastalık tekrarı arasında ilişki saptanmadı (Tablo II).

β -HCG pozitif olgulardan 11'inde (%52) hastalık tekrarı görülürken 10'unda (%48) görülmedi. β -HCG pozitifliğinin hastalık tekrarı ve hastalıktan ölüm ile ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo II). β -HCG pozitif ve negatif gruplarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları sırası ile %45 ve



Resim 1: Adenokarsinomda tek tek ve gruplar halinde sitoplazmik β -HCG pozitifliği. x 20

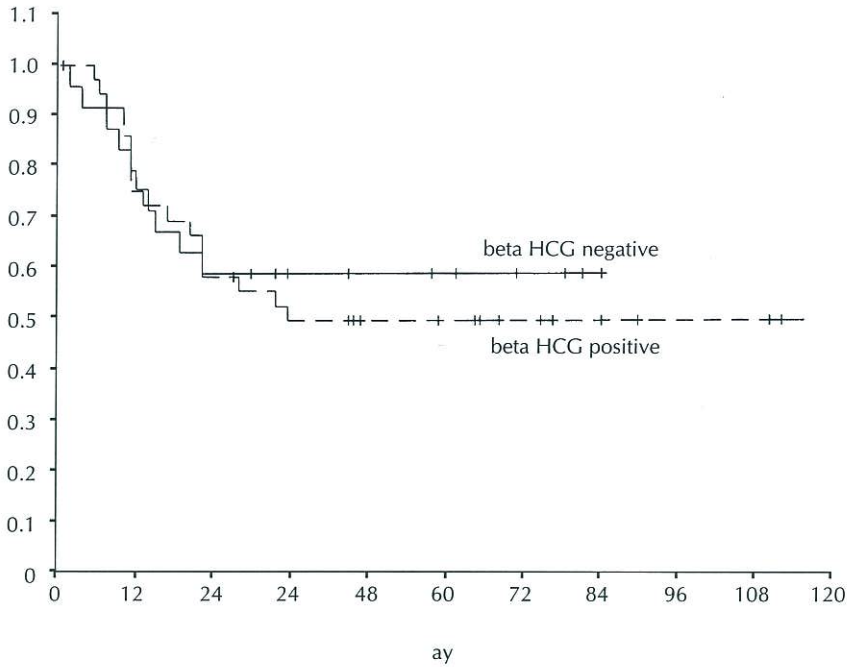
%54, toplam sağ kalım oranları ise her iki grupta %55 olarak hesaplandı (Grafik 1,2) β -HCG pozitif ve negatif hasta grupları için hasta ve hastalıklı sağ kalım süreleri arasında fark saptanmadığı (sırasıyla; $p=0.817$, $p=0.565$) gibi cox regresyon analizi ile de hastalıklı ve toplam sağ kalımı etkileyen tek bağımsız faktör nöral invazyon varlığı idi (sırasıyla $p=0.006$, RR:3,314, % 95 CI: 1.435-8.654 ve $p=0.007$, RR:3,524, CI: 1.394-7.877).

TARTIŞMA

Malign tümörlerde halen en önemli prognostik parametre evre olmakla beraber homojen gruplar oluşturarak tedavinin daha iyi yönlendirilebilmesi amacıyla pekçok prognostik belirteç üzerinde durulmaktadır. Butler ve arkadaşlarının bir çalışmasında β -HCG üreten mesane tümörlerinin daha agresif, radiorezistant ve metastaz yapmaya eğilimli oldukları belirtilmektedir. Mesane serviks ve endometrium hücre kültürlerine β -HCG eklenmesinin hücre proliferasyonunu arttırmadan popülasyonda artışa neden olduğu görülmüş ve bunun üzerine mesane tümörü hücre serilerine farklı dozlarda β -HCG eklenerek, hücre popülasyonundaki artışa neden olan faktörün apoptozisteki azalma olduğu tespit edilmiştir (10). Akciğer kansinomlarında yapılan çalışmalarda ise sadece dev hücreli grupta değil tüm tiplerde serumda β -HCG varlığı tesbit edilmiş olup tanı ve

takipte kullanılabilir potansiyel bir tümör belirteci olduğu belirtilmiştir (8,9).

Campo ve arkadaşlarının yaptığı 50 kolorektal karsinom vakasını içeren çalışmada vakaların %52'sinde β -HCG pozitif bulunmuştur. Aynı çalışmada müsinöz tümörlerin %80, kötü diferansiyasyonlu tümörlerin ise %92 oranda β -HCG pozitif oldukları sonucuna ulaşılmıştır (11). Bizim çalışmamızda ise olguların %35'inde β -HCG immünreaktivitesi görülmüş ve müsinöz karsinomlarda ise %38 oranda pozitiflik izlenmiştir. Ayrıca Campo ve ark. çalışmalarındaki sonuçların aksine evre, diferansiyasyon ve lokal invazyon derinliği ile ilişkili bulunmamıştır. Holmström ve arkadaşlarının 251 kolorektal karsinom olgusunda gerçekleştirdikleri çalışmada tümör evresinin halen en önemli prognostik parametre olduğu vurgulanmış ve β -HCG'nin bağımsız bir prognostik parametre olduğu ancak sağ kalım üzerindeki etkisinin sadece ileri evre tümörlerde anlamlı bulunduğu belirtilmiştir (14). Buna karşın Kido ve arkadaşlarının bir çalışmasında β -HCG %36 oranda pozitiflik göstermiş ve β -HCG pozitif grupta prognoz negatif gruba oranla belirgin olarak kötü bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda ise 5 yıllık takip sonuçlarına baktığımızda hastalıktan bağımsız sağ kalım pozitiflerde %45, negatiflerde %54, toplam sağ kalım oranı ise %55 bulunmuş, hastalıklı ve toplam sağ kalım oranları pozitif ve negatif grup arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 2: β -HCG pozitif ve negatif hastalarda hastaliksız sağ kalım analizi

Lundin ve arkadaşlarının yaptığı 239 vakadan oluşan bir çalışmada β -HCG pozitif ve negatif olgular arasında toplam sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş pozitif olgularda ortalama sağ kalım 27 ay negatiflerde ise 94 ay tesbit edilmiştir (15). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise pozitif ve negatif grup arasında sağ kalım süreleri farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yamaguchi ve arkadaşlarının 194 adenokarsinom içeren çalışmalarında β -HCG pozitifliği %22 olguda tesbit edilmiş ve β -HCG pozitif tümörlerde tüm duvara invazyon, lenf nodülü ve uzak metastaz daha sık izlenmiştir (12). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde β -HCG pozitif 21 hastanın 13'ünde (%57) lenf nodülü metastazı görülmüş negatif grupta 39 hastanın 16'sında (%41) lenf nodülü metastazı izlenmiştir. Yine pozitif grupta ileri evre tümör %52.3 oranda izlenirken negatif grupta ise ileri evre tümör daha az oranda (%43,5) görülmüştür.

Evre B2 ve C2 nonmusinöz kolorektal kanserli 102 hastayı içeren bir çalışmada β -HCG ekspresyonunun sağ kalım, evre, diferansiyasyon, yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonu ile anlamlı bir korelasyonunun olmadığı ve bu nedenle β -HCG ekspresyonunun anlamlı bir prognostik

gösterge olmadığı bildirilmiştir (16). Bu çalışmanın sonuçları hasta popülasyonu ve evre dağılımı bakımından farklı olsa da bizim çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Genel olarak β -HCG pozitifliğinin agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğu sonucu elde edilmiş olsa da bunun nedeni konusunda halen net bir bilgi yoktur. Hücre proliferasyonunda artıştan çok, invaziv karakteri apoptozisteki azalmanın oluşturduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızın verilerine göre β -HCG pozitifliğinin tümör davranışının ve uzun dönem sağ kalımın belirlenmesinde katkısının olmadığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Compton C, Fenoglio-Preiser C, Petigrew N et al. American joint committee on cancer prognostic factors Consensus conference. Colorectal working group. *Cancer* 2000; 88:1739-1757.
2. Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D et al. Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86:782-792.
3. Gailani S, Chu M, Nussbaum A et al. Human chorionic gonadotrophins (hCG) in non-tropho-

- blastic neoplasm. *Cancer* 1976;38:1684-1686.
4. Hattori M, Fukase M, Yoshimi H et al. Ectopic production of human chorionic gonadotrophin in malignant tumours. *Cancer* 1978;42:2328-2333.
 5. Jacobsen AB, Nesland JM, Fossa SD et al. Human chorionic gonadotrophin, neuron specific enolase and deoxyribonucleic acid flow cytometry in patients with high grade bladder carcinoma. *J. Urol* 1990;143:706-709.
 6. Yakeishi Y, Mori M, Enjoji M. Distribution of beta-human chorionic gonadotropin-positive cells in noncancerous gastric mucosa and in malignant gastric tumors. *Cancer* 1990;66:695-701.
 7. Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P et al. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation. *Cancer* 1993;71:1835-1841.
 8. Yoshimura M, Nishimura Rmuroani A et al. Assesment of urinary beta-core fragment of human chorionic gonadotropin as a new tumor marker of lung cancer. *Cancer* 1994;73:2745-2752.
 9. Boucher LD, Yoneda K. The expression of trophoblastic cell markers by lung carcinomas. *Hum Pathol* 1995;26:1201-1206.
 10. Butler SA, Ikram MS, Mathieu S et al. The increase in bladder carcinoma cell population induced by the free beta subunit of human chorionic gonadotropin is a result of an anti-apoptosis effect and not cell proliferation. *Br J Cancer* 2000;82:1553-1556.
 11. Campo E, Palacin A, Benosco C et al. Human chorionic gonadotropin in colorectal carcinoma. *Cancer* 1987;59:1611-1616.
 12. Yamaguchi A, Ishida T, Nishimura G et al. Human chorionic gonadotropin in colorectal cancer and its relationship to prognosis. *Br J Cancer* 1989;60:382-384.
 13. Kido A, Mori M, Adachi Y et al. Immunohistochemical expression of beta-human chorionic gonadotropin in colorectal carcinoma. *Surg Today* 1996;26:966-970.
 14. Carpelan-holmström M, Haglund C, Lundin J et al. Independent prognostic value of preoperative serum markers CA 242, specific tissue polypeptide antigen and human chorionic gonadotropin beta, but not of carcinoembryonic antigen or tissue polypeptide antigen in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996;74:925-929.
 15. Lundin M, Nodling S, Alphan H et al. Tissue expression of human chorionic gonadotropin beta predicts outcome in colorectal cancer: a comparison with serum expression. *Int J Cancer* 2001;20:95:18-22.
 16. Connely JH, Johnston DA, Bruner JM. The prognostic value of human chorionic gonadotropin expression in colorectal adenocarcinomas. An immunohistochemical study of 102 stage B2 and C2 nonmucinous adenocarcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1993; 117:824-6.
 17. Webb A, Scott-mackie P, Cuningam D, Norman A, Andreyev J, O'Brein M, et al. The prognostic value of CEA, beta HCG, AFP, CA125, CA19-9 and C-erb B-2, beta HCG immunohistochemistry in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6:581-7.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Okan ERDOĞAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD, 07070, ANTALYA