

Meme Kanserinde Flov Sitometrik DNA İndeksi ve Sentez Fazı Fraksiyonu Bileşimi Bağımsız Prognostik Öneme Sahip

COMBINATION OF FLOW CYTOMETRIC DNA INDEX AND SYNTHESIS PHASE FRACTION HAVE AN INDEPENDENT PROGNOSTIC IMPORTANCE IN BREAST CANCER

Dr. Nüvit DURAKER (*), Dr. Bayram KAYA (*), Msc. Özden ÖZ CALAY (**)

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, 3. Cerrahi Kliniği (*),
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bilim Dalı (**), İSTANBUL

ÖZET

Amaç : Meme kanserinde flov sitometrik DNA indeksi (Dİ) ve sentez fazı fraksiyonu (SFF) bileşiminin prognostik değerini araştırmak.

Durum Değerlendirmesi : Meme kanserinde DNA ploidinin prognostik öneminin olmadığı genellikle kabul edilmektedir. SFF'nun değerli bir prognostik faktör olduğu benimsenmekle birlikte, önemi olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Dİ ve SFF bileşiminin prognostik değerini inceleyen araştırma sayısı ise azdır.

Yöntem : 78 hastanın parafin bloklarından flov sitometrik inceleme yapıldı. Dİ > 1 olan aneuploid grubun Dİ ortalaması (1.72) hesaplandı. Diploid ve aneuploid olguların SFF ortalamaları ayrı ayrı bulunarak her iki gruptaki olgular düşük ve yüksek SFF gruplarına ayrıldı. Hastaları iyi ve kötü prognoza sahip gruplara ayırabileceği varsayımıyla Dİ ve SFF ile iki bileşim modeli oluşturuldu. A modelinde Dİ=1 ve SFF düşük olanlar iyi prognoz grubu, Dİ > 1 ve SFF yüksek olanlar kötü prognoz grubu kabul edildi. B modelinde iyi prognoz grubu değişmezken kötü prognoz grubuna Dİ > 1.72 ve SFF yüksek olanlar alındı.

Çıkarımlar : Tek değişkenli analizde 2 cm ve daha küçük tümörlerde ve aksilla negatif olgularda hastaliksiz sağkalım anlamlı olarak daha iyi idi; Dİ ve SFF prognostik öneme sahip değildi. A modelinde gruplar arasında prognoz farkı yokken; B modelinde iyi prognoz grubunda hastaliksiz sağkalım 85.7 ay, kötü prognoz grubunda 42.9 ay idi (p=0.016). Çok değişkenli Cox Regresyon Testi'nde tümör büyüklüğü yanında B modeli de bağımsız prognostik öneme sahipti (p=0.04).

Sonuçlar : Meme kanserinde Dİ ve SFF'nun tek başlarına kullanıldıklarında prognostik değeri yokken, bileşimleri bağımsız prognostik öneme sahiptir ve buna dayanarak hastalar düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılabilir.

Anahtar Kelimeler : Meme karsinomu, DNA indeksi, sentez fazı, hastaliksiz sağkalım

SUMMARY

In order to detect the prognostic value of combination of flow cytometric DNA index (DI) and synthesis phase fraction (SPF) in breast cancer, cells from archival paraffin embedded tumor tissues of 78 patients were examined. In the aneuploid group (DI>1) the mean DI was 1.72. The mean SPF values of both aneuploid and diploid groups were calculated separately and patients in both groups were categorized as with low versus high SPF values. Two combination models were formed with DI and SPF assuming to be able to categorize patients into good versus poor prognostic groups. In model A, patients in good prognostic group were considered with DI=1 and with low SPF values; whereas patients in poor prognostic group were regarded with DI>1 and with high SPF values. In model B, while the criteria for good prognostic group did not change, patients with DI>1.72 and high SPF values were

high in the patients with tumors 2 cm and smaller and in axillary node negative tumors, whereas DI and SPF did not effect the prognosis. In model A there was no prognostic difference between groups, however in model B, disease-free survival was 85.7 months versus 42.9 months ($p=0.016$) in good versus poor prognostic groups respectively. In multivariate Cox regression analysis besides the tumor size B model had independent prognostic significance ($p=0.04$). In conclusion in breast cancer DI and SPF separately do not have a prognostic value, however their combination has an independent prognostic importance, and patients can be divided into low and high risk groups according to this combination.

Keywords : Breast carcinoma, DNA index, synthesis phase, disease-free survival

Meme kanserinde flov sitometri yöntemiyle belirlenen tümörün DNA içeriği ve sentez fazı fraksiyonunun (SFF) prognostik değeri üzerine farklı görüşler vardır. DNA içeriği diploid ve anöploid olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde, diploid tümörlerde prognoz daha iyi olduğu bazı çalışmalarda ileri sürülmesine karşın (1, 2), bu iki grup arasında anlamlı prognoz farkı olmadığı genel kabul görmektedir (3). DNA içeriğini diploid ve anöploid olarak ikiye ayırmak yerine DNA indeksine (DI) göre daha çok alt gruba ayırmayla daha fazla prognostik bilgi elde edileceği belirtilmektedir (4, 5). Tümörün proliferasyon kapasitesini gösteren SFF'nun yüksek olduğu hastalarda prognoz kötü olduğunda uzlaşımakla birlikte (4), bazı çalışmalarda da SFF'nun prognostik önemi olmadığı vurgulanmaktadır (6,7,8,). DI ve SFF'nun tek tek kullanılması yerine bileşiminin daha fazla prognostik bilgi sağladığı az sayıda araştırmada ileri sürülmektedir (5,9).

Çalışmamızda primer meme kanserinde flov sitometrik DI ve SFF'nun ayrı ayrı ve değişik bileşim modellerinin prognostik değeri araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Primer meme kanseri nedeniyle 1987-1990 yılları arasında ameliyat olup SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde izlenen kadın hastalardan 83'ünün parafin blokları elde edildi. 5 olguda nekroz ve fibrozis dolayısıyla hücre sağlanamadığından flov sitometrik inceleme yapılamadı. 78 olgu değerlendirmeye alındı. Hastalardan 67'sine modifiye radikal mastektomi, 7'sine radikal mastektomi, birine kadranektomi ve aksiller diseksiyon, birine lampektomi ve aksiller diseksiyon, birine basit mastektomi, birine lampektomi yapıldı. Postoperatif dönemde tüm hastalara klinikopatolojik özelliklerine göre sistemik kemoterapi, rad-

yoterapi ve tamoksifen tek tek ya da bileşimler şeklinde uygulandı. Hastalar ilk yıl üç ay, ikinci yıl dört ay, daha sonra altı ay aralarla kontrol edildiler.

Hastalısız sağkalım ameliyat tarihinden çalışmanın sonlandırıldığı Aralık 1996'ya kadar geçen süre; ilk lokal nüks ya da uzak metastazın ya da ikinci bir primer kanserin belirlendiği tarihe kadar geçen süre olarak alındı. En az üç yıl izlenen ya da en erken altı ay sonra nüks görülen olgular çalışmaya katıldı. İzlem süresi nüks görülmeyen 40 ve meme dışı ikinci primer kanser gelişen 3 olguda 40-111 aydı (ortalama 76.3 ay).

Prognostik faktörlerden hastanın ameliyat sırasındaki yaşı, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu durumu ile histolojik tipi dosya kayıtlarından, histolojik greyt parafin bloklardan yeniden yapılan kesitler incelenerek belirlendi. Tümör büyüklüğü 61 olguda ameliyat piyesinden, 17 olguda klinik muayene sırasında ölçülen tümörün en büyük çapı olarak kaydedildi. Aknoller lenf nodu tutulumu histolojik olarak saptandı. Parafin bloklardan 5 μ kalınlığında yapılan kesitler hematoksilen - eozin ile boyandı; histolojik tip kaydedildikten sonra histolojik greyt Bloom- Richardson kriterlerine göre (10) saptandı. Histolojik tipler dosya kayıtları ile aynı olup 68 olguda invaziv duktal, 3 olguda invaziv lobuler, ikişer olguda medüller ve müsinöz, birer olguda adenoid kistik, tübüler ve taşlı yüzük hücreli karsinom vardı.

Flov Sitometrik İnceleme

Önceki çalışmamızda ayrıntısıyla anlatıldığı gibi (11) parafin bloklardan alınan 5 μ kalınlığındaki kesitler hematoksilen - eozin ile boyanarak tümör dokusunu örnekleyen bloklar seçildi. Bu bloklardan alınan 50 μ kalınlığında iki kesit deparafinize ve rehidrate edildikten sonra modifiye Hedley yöntemi ile (12) mekanik ve kimyasal (% 0.5 pepsin, pH = 1.5, 37°C, 1 saat) yolla parçalanarak tek hücre süspansiyonu elde edildi. Bu süspansiyonlar "DNA Prep" de RNase ile işleme

Tablo 1. TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE PROGNOZİK FAKTÖRLERİN HASTALIKSIZ SAĞKALIM İLE İLİŞKİLERİ

Faktör	Toplam olgu	Metastaz görülen olgu	Ortalama HSS (ay)	X2	P
Yaş					
< 50	29	12	73.9	0.42	0.515
≥50	49	23	71.2		
Tümör Büyüklüğü					
≤2 cm.	16	2	94.7	6.93	0.008
>2 cm.	62	33	66.6		
Histolojik greyt					
I	8	2	103.4	2.95	0.085
II + III	60	29	66.4		
Aksilla					
Negatif	26	6	93.2	8.41	0.003
Pozitif	50	28	60.2		
SFF					
Düşük	37	14	79.2	2.53	0.112
Yüksek	33	19	61.9		
DNA indeksi					
1	32	13	78.6	2.68	0.261
1.1-1.72	26	10	72.9		
> 1.72	20	12	60.3		

HSS : Hastaliksız sağkalım

SFF : Sentez fazı fraksiyonu

sokulup propidium iodide ile boyandı. Boyalı hücrelerin analizi Epics Profile II Flow Cytometer (Coulter, Hialeah, FL) ile yapıldı.

En az 5000 hücre bulunan olgular değerlendirilmeye alınarak "multicycle software" ile incelendi. Dİ tümör hücre popülasyonu kanal sayısı normal insan lenfosit kanal sayısına bölünerek bulundu. Dİ=1 olanlar diploid, >1 olanlar anöploid tümör olarak tanımlandı. Anöploid grubun Dİ ortalaması (1.72) hesaplandı. Bu ortalamaya göre anöploid grup ikiye ayrıldı:

Dİ = 1.1-1.72 ve Dİ > 1.72.

SFF G0/G1 pikinin varyasyon katsayısının %10'dan düşük olduğu histogramlarda multicycle programında Gaussian yöntemiyle hesaplandı. Nekroza bağlı debris, agregat miktarı fazla, varyasyon katsayısı %10'dan yüksek olan olgularda SFF değerlendirme dışı bırakıldı. Anöploid tümörlerde SFF değeri olarak yalnızca anöploid pikin sentez fazı alındı. Diploid ve anöploid grupların SFF ortalamaları ayrı hesaplanarak bu ortalamaların üzerinde değerlere sahip her iki gruptan olgular yüksek SFF, altında de-

ğerlere sahip olanlar düşük SFF gruplarına ayrıldılar.

Dİ ve SFF bileşimlerinin prognostik önemini araştırabilmek için iki bileşim modeli tasarlandı. A modelinde Dİ = 1 ve SFF düşük olgular düşük risk grubu, Dİ > 1 ve SFF yüksek olanlar yüksek risk grubu, diğer bileşimler de ara grup olarak alındı. B modelinde ise birinci grup değişmezken yüksek risk grubuna D > 1.72 ve SFF yüksek olanlar alındı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Prognostik faktörler ikili ve üçlü gruplara ayrıldı: 50 yaşın altı ve üstü; 2 cm'den küçük ve büyük tümörler; iyi diferansiye tümörler (greyt I), orta ve kötü derece diferansiye tümörler (greyt II + III); aksilla negatif ve pozitif; düşük SFF ve yüksek SFF; Dİ 1, 1.1-1.72, > 1.72. Dİ ve SFF ile klinikopatolojik parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde x-kare testi kullanıldı. Hastalısız sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle incelendi; prognostik faktörler ve bileşim modellerinin istatistiksel anlamlılıkları log-rank testi ile değerlendirildi. Bağımsız prognostik değeri belirlemek için çok değişkenli Cox Regresyon testi uygulandı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

78 hastanın en genci 26, en yaşlısı 79 yaşında olup yaş ortalaması 51.4 idi.

Dİ ve SFF ile Klinikopatolojik Faktörler Arasındaki İlişki

78 olgunun 46'sında Dİ > 1 olup bunların Dİ ortalaması 1.72 bulundu. 20 olguda Dİ > 1.72 idi. Dİ ile klinikopatolojik faktörler arasında anlamlı bir ilişki yoktu. 8 olguda debris ve agregat nedeniyle SFF hesaplanamadı. Diploid tümörlerin SFF ortalaması 14.2, anöploid tümörlerin 15.2 olup aralarında anlamlı bir fark yoktu. Diploid grupta 10, anöploid grupta 23 hastanın SFF yüksekti. Yüksek SFF iyi diferansiye tümörlerde %12.5, orta ve kötü diferansiye tümörlerde %55.5 olup aralarındaki fark anlamlı idi ($p = 0.023$). SFF ile diğer faktörler arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tek Değişkenli Analizde Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım İle İlişkileri

Tablo 1'de görüldüğü gibi yaş, histolojik diferansiyasyon, Dİ ve SFF ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki yoktu; 2 cm ve daha küçük tümörlerde ve aksilla lenf nodu tutulumu olmayan olgularda hastalısız sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun idi (sırasıyla $p = 0.008$, $p = 0.003$).

Tablo 2'de verildiği gibi A modelinde risk grupları arasında hastalısız sağkalım farkı anlamlı değildi. B modelinde ise yüksek risk grubunu oluşturduğunu varsaydığımız Dİ > 1.72 ve SFF yüksek olgularda hastalısız sağkalım süresi 42.9 ay iken düşük risk grubunda 85.7 ay idi ($p = 0.016$).

Tablo 2. TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE DNA İNDEKSİ İLE SFF BİLEŞİMLERİNİN HASTALISIZ SAĞKALIMLA İLİŞKİLERİ

Model	Toplam olgu	Metastaz görülen olgu	Ortalama HSS (ay)	
A Modeli				
1. Dİ = 1 ve SFF düşük	21	6	85.7	a
2. Dİ > 1 ve SFF yüksek	23	13	59.5	b
3. Diğerleri	26	14	68	
B Modeli				
1. Dİ = 1 ve SFF düşük	21	6	85.7	c
2. Dİ > 1.72 ve SFF yüksek	14	10	42.9	d
3. Diğerleri	35	17	69.9	

a: A modelinde 1'e karşı 2, $p = 0.083$

b: A modelinde 1'e karşı 3, $p = 0.095$

c: B modelinde 1'e karşı 2, $p = 0.016$

d: B modelinde 2'ye karşı 3, $p = 0.069$

SFF : Sentez fazı fraksiyonu

HSS : Hastalısız sağkalım

Dİ : DNA indeksi

Çok Değişkenli Analizde Hastalısız Sağkalım İçin Prognostik Faktörlerin Değeri

Cox Regresyon Testi'nde (Tablo 3) prognostik parametrelerden yalnızca tümör büyüklüğü bağımsız prognostik öneme sahipti ($p = 0.027$). Dİ ile SFF bileşimlerini Cox analizinde değerlendirdiğimizde tümör büyüklüğü bağımsız prognostik faktör olma özelliğini korurken A modeli (Tablo 4) sınıra yakın bir anlamlılık düzeyine sahipti ($p = 0.061$). B modelinin ise (Tablo 5) bağımsız prognostik değeri vardı ($p = 0.04$).

Tablo 3. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE HASTALIKSIZ SAĞKALIM İÇİN PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN BAĞIMSIZLIK DÜZEYİ

Faktör	p
Tümör büyüklüğü	0.027
Sentez fazı fraksiyonu	0.193
Histolojik greyt	0.245
Aksilla	0.323
Yaş	0.332
DNA indeksi	0.487

TARTIŞMA

Çalışmamızda küçük tümörlü ve aksilla negatif meme kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım süresi anlamlı olarak uzun bulunurken; Dİ ve SFF ile hastaliksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Joensuu ve ark. (5) Dİ 1.5'dan yüksek olan tümörlerin prognozunun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Fernö ve ark. (4) tümörleri diploid ve nondiploid olarak ikiye ayırmak yerine, Dİ'ne göre yedi gruba ayırmayla daha fazla prognostik bilgi sağlandığını; ancak çok değişkenli analize SFF'nun girmesi durumunda her iki tip sınıflandırmanın da bağımsız prognostik önemi olmadığını belirtmişlerdir. SFF yükseldikçe prognozun kötüleştiği genellikle kabul edilmekle birlikte (3); bazı araştırmacılar (6,7,8,13) SFF'nun bağımsız prognostik değerinin bulunmadığını vurgulamaktadırlar.

Tablo 4. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE HASTALIKSIZ SAĞKALIM İÇİN A MODELİNİN BAĞIMSIZLIK DÜZEYİ

Faktör	p
Tümör büyüklüğü	0.025
Histolojik greyt	0.185
Aksilla	0.198
Yaş	0.375
A Modeli	0.061

Ploidi ve SFF'nun prognostik önemi hakkında farklı yorumlar bulunması nedeniyle daha güçlü parametre elde edilebilir düşüncesiyle çalışmamızda Dİ ve SFF bileşimlerinin prognostik değerini inceledik. Bu amaçla oluşturulan iki bileşim modelinden A modelinde düşük

risk grubunu oluşturduğunu varsaydığımız tümörlerde (diploid ve SFF düşük) sağkalım süresi, yüksek risk grubundan (anöploid ve SFF yüksek) daha uzun olmakla birlikte fark anlamlı değildi. Gnant ve ark. (14) ploidi ile SFF bileşimini incelemişler diploid ve SFF düşük olguların en iyi prognoza sahip olduğunu belirlemişlerdir.

Daha kötü prognoza sahip olabilecek bir grup oluşturmak amacıyla tasarladığımız B modelinde, düşük risk grubu aynı kalırken yüksek risk grubu daraltılarak Dİ > 1.72 ve SFF yüksek olan olgular alındı. Birinci grupta hastaliksız sağkalım süresi 85.7 ay iken yüksek risk grubunda anlamlı olarak kısa olup 42.9 ay idi. Gerek A gerekse B modelinde ara grupların sağkalım süreleri düşük ve yüksek risk gruplarının arasında olup, bunlarla anlamlı bir farklılıkları yoktu.

Tablo 5. ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZDE HASTALIKSIZ SAĞKALIM İÇİN B MODELİNİN BAĞIMSIZLIK DÜZEYİ

Faktör	p
Tümör büyüklüğü	0.02
Histolojik greyt	0.212
Aksilla	0.293
Yaş	0.422
B Modeli	0.04

Kallioniemi ve ark. (9) Dİ ve SFF bileşiminin prognostik değerini incelediklerinde diploid ve sentez fazı düşük olguların en iyi, Dİ > 2.2 ve SFF yüksek olguların en kötü prognoza sahip olduğunu ve bu bileşimin bağımsız prognostik önemi bulunduğunu belirtmişlerdir.

Joensuu ve ark. (5) serilerindeki aksilla negatif hastalarda diploid olanlar ile birlikte Dİ < 2.1 ve SFF düşük olguların oluşturduğu grubun en iyi prognoza sahip olduğunu ve bu bileşimin bağımsız prognostik değerinin bulunduğunu vurgulamışlardır. Ancak gerek aksilla pozitif hastalarda gerekse serinin tümünde bu bileşimin prognostik önemini saptayamamışlardır.

Sonuç olarak meme kanserinde flov sitometrik DNA indeksi ve sentez fazı fraksiyonunun, tek başlarına kullanıldıklarında prognostik önemleri olmamakla birlikte, bileşimlerinin bağımsız prognostik değeri olduğu ve buna dayanarak hastaların düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lewis WE : Prognostic significance of flow cytometric DNA analysis in node- negative breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65:2315-2320.
2. Sharma S, Mishra MC, Kapur BML, Verma K, Nath I: The prognostic significance of ploidy analysis in operable breast cancer. *Cancer* 1991; 68: 2612-2616.
3. Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ, Killander D, Kute T, Merkel D: DNA Cytometry Consensus Conference : Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 55-59.
4. Fernö M, Baldetorp B, Borg A, Olsson H, Sigurdsson H, Killander D: Flow cytometric DNA index and S-phase fraction in breast cancer in relation to other prognostic variables and to clinical outcome. *Acta Oncol* 1992; 31: 157-165.
5. Joensuu H, Toikkanen S, Klemi PJ: DNA index and S-phase fraction and their combination as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 331-340.
6. Muss HB, Kute TE, Case LD, Smith LR, Booher C, Long R, Kammire L, Gregory B, Brockschmidt JK: The relation of flow cytometry to clinical and biologic characteristics in women with node negative primary breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1894-1900.
7. Kute TE, Muss HB, Cooper MR, Case LD, Buss D, Stanley V, Gregory B, Galleshaw J, Booher K: The use of flow cytometry for the prognosis of stage II adjuvant treated breast cancer patients. *Cancer* 1990; 66: 1810-1816.
8. Bosari S, Lee AKC, Tahan SR, Fighi MAT, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML: DNA flow cytometric analysis and prognosis of axillary lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1943-1950.
9. Kallioniemi O-P, Blanco G, Alavaikko M, Hietanen T, Mattila S, Lauslahti K, Lehtinen M, Koivula T: Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S-phase fraction: A proposed classification of DNA histograms in breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2183-2190.
10. Bloom HJG, Richardson WW: Histological grading and prognosis in breast cancer: A study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 9:359-377.
11. Duraker N, Peştereli E, Çavuşoğlu S, Bender Ö, Özcan D, Calay ÖÖ: Primer meme kanserinde flow sitometrik anöploidi ve yüksek sentez fazı fraksiyonunun prognostik değeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995; 11; 394-401.
12. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, Rugg C, Musgrove EA: Method for analysis of cellular DNA content of paraffin embedded pathological material using flow cytometry. *J Histochem* 1983; 31: 1333-1335.
13. Hedley DW, Rugg CA, Gelber RD: Association of DNA index and S-phase fraction with prognosis of nodes positive early breast cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 4729-4835.
14. Gnant MFX, Blijham G, Reiner A, Reiner G, Reynders M, Schutte B, van Asche C, Steger G, Jakesz R: DNA ploidy and other results of DNA flow cytometry as prognostic factors in operable breast cancer: 10 year results of a randomised study. *Eur J Cancer* 1992; 28: 711-716.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Nüvit DURAKER

SSK Okmeydanı Hastanesi 3. Cerrahi Kliniği,
İSTANBUL