

## Meme Kanseri Flow Cytometry'nin Önemi

*Doç.Dr.Semra PAYDAŞ\**

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan malign hastalıktır ve yeni tedavi yöntemlerine rağmen toplam yaşam süresi değişmemiştir<sup>1</sup>. Bu yüzden erken meme kanserinin primer ve adjuvant tedavisi için strateji yeniden değerlendirilmektedir<sup>2</sup>. Nod(-) hastalar rölatif olarak iyi prognozlu gibi değerlendirilseler bile aşağı yukarı %30 kadarı bu hastalıktan ölmektedir<sup>3-5</sup>. Primer meme kanseri sistemik bir hastalıktır ve birkaç dekad sonra bile tekrarlayabilir<sup>6</sup>.

Histolojik olarak nod(-) olgulara adjuvant kemoterapinin rutin olarak uygulanması önerilmemekle birlikte bu grupta adjuvant kemoterapinin dikkate alınması gereken yüksek riskli hastalar mevcuttur. Diğer yandan NCI (Amerikan Ulusal Kanser Entitüsü) aksiller lenf nodu veya diğer risk faktörleri dikkate alınmaksızın bütün olgularda adjuvant kemoterapi verilmesi gerektiğini önermesine rağmen kemoterapi ile ilgili ciddi yan etkiler görülmektedir. Bu yüzden agresif tedavi rekürrent hastalık riski yüksek olgulara kısıtlı olmalıdır. Tedavi protokollerine karar vermede rölaps riski yüksek olguların saptanması özel önem taşımaktadır. Çünkü adjuvant kemoterapinin rölapsı geciktirdiği artık kabul edilmektedir<sup>7</sup>.

Meme kanserinde yüksek riskli olguların saptanması için histoloji, hormon reseptörü, yaş ve menapoz gibi faktörler kullanılmıştır. Aslında bu faktörlerle hastanın yaşam süresi arasında çeşitli korelasyonlar mevcuttur. Ancak meme tümörlerinin spesifik biyolojik davranışının değerlendirilmesi için kesin kriterler yoktur. Bu yüzden rekürrens riski yüksek, nod(-) olguların belirlenmesi için klinikten bağımsız bir prognostik faktör gereklidir. Nükleer DNA kontentinin ölçümü objektif bir kriter gibi görünmektedir<sup>8-13</sup>.

---

\* Ç.Ü.Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı.

Tümörlerin Flow cytometry (FCM) ile ölçülebilen proliferatif hızı, prognostik subgrupları daha iyi tanımlamak için geniş ölçüde araştırılmaktadır<sup>14,15</sup>. Bir tümör popülasyonundaki sentez fazındaki hücrelerin oranını, diğer deyişle proliferatif kapasitesini gösteren S faz fraksiyonu (SPF) ile tümörün davranışını gösteren indekslerden biri olan DNA indeksi (Dİ) FCM'ik olarak kolaylıkla ve kısa sürede saptanabilmektedir. Çeşitli tümörlerde olduğu gibi meme kanserlerinde de ploidi, SPF ve Dİ ile klinik özellikler arasında ilişki kuran çok sayıda klinik çalışma mevcuttur.

FCM'ik parametrelerin meme kanserlerinde prognostik faktör olarak kullanılabilirliği, avantaj ve dezavantajlarına geçmeden önce bazı terimlerin gözden geçirilmesi uygun olur kanısındayım.

**Diploidi:** Histogramda simetrik veya asimetrik yalnızca 1 pik bulunmasıdır.

**Anaploidi:** Birden fazla G0/G1 piki bulunmasıdır.

**Multiploidi:** ikiden fazla pik bulunmasıdır.

**Tetraploidi:** Diploid hücre dizisinin G2/M piki bölgesinde 4N de G0/G1 piki bulunmasıdır.

**Dİ:** Bir popülasyondaki değişen derecede anaploidi oranı Dİ olarak isimlendirilmektedir<sup>11</sup>, tümöre ait hücrelerin DNA kontentinin normal diploid G1 pikine oranını gösterir. Nondiploid kanal numarasının diploid kanal numarasına bölünmesi ile hesaplanır.

**SPF:** Bir hücre popülasyonundaki S fazındaki hücrelerin bütün hücrelere oranıdır.

Klinikte giderek artan oranda kullanıma giren FCM radyoaktif madde kullanımını gerektirmeksizin kısa sürede çok sayıda hücrenin değerlendirilebildiği güvenilir bir yöntemdir<sup>16</sup>. Yalnızca yüksek rezolüsyon sağlamakla kalmaz aynı zamanda proliferatif siklusta S fazındaki hücrelerin oranının saptanmasını da sağlar. Böylece tümörün biyolojik davranışının, diğer bir deyişle agresifliğinin saptanmasında klinikte önemli bir parametre olarak prognostik bilgi vermektedir<sup>17-19</sup>. Diğer bir prognostik indikatör olarak hücre dizilerinde bulunan DNA kontentini yansıtan Dİ'nin hesaplanmasına olanak sağlaması ise diğer bir avantajdır<sup>20</sup>. Ploidi ile birlikte proliferatif aktivite de değerlendirildiğinde düşük ve yüksek riskli grupları

ayırdetmek mümkün olabilir. Böylece adjuvant kemoterapiden yarar görecektir olguların önceden saptanması mümkün olabilir<sup>20</sup>.

Başlangıçta yalnızca taze dokuların FCM'ik analiz yapılabilirken 1983'te Hedley tarafından tanımlanan parafinli dokuların da FCM'ik analizinin yapılması<sup>21</sup> geriye dönük olarak çok sayıda meme kanseri örneğinin değerlendirilmesi mümkün olmuştur. Böylece FCM'ik parametrelerle klinik özellikler (yaş, menapoz durumu, aksiller nod infiltrasyonu vs) ve gerek total yaşam süresi (OS) gerekse de hastaliksız yaşam süresi (DFS) arasında korelasyonlar kurulabilmiştir.

### KLİNİK ÇALIŞMALAR

Literatür bilgileri gözden geçirildiğinde meme kanserinde FCM ile ölçülebilen anaploidi oranları %44-92 gibi geniş bir dağılım göstermektedir<sup>2,5,8,16,17,22-34</sup>. Tarafımızdan yapılan bir çalışmada ise bu oran %30 bulunmuştur<sup>35</sup>.

Çeşitli araştırmacı gruplarca üzerinde en fazla durulan konu, tümör ploidi ile OS ve DFS ilişkisidir. Çalışılan serilerin büyüklük ve kompozisyonu nedeniyle tümör ploidi ile yaşam süresi arasında ilişki komplekstir<sup>10</sup>. Diploid tümörlü olgularda OS hem de DFS anaploid tümörlü olgulardan belirgin şekilde uzun olduğu<sup>4,8-13,18,24,36-38</sup> anaploid tümörlerde rölaps riskinin daha yüksek olduğu çeşitli çalışmacılar tarafından gösterilmiştir<sup>10,24,39</sup>. Anaploid olgularda SPF de dikkate alındığında anaploid ve yüksek SPF'lu olgularda bu fark daha belirgin hale gelmiştir<sup>39</sup>. DNA histogramının güçlü ve bağımsız bir prognostik indikatör olduğunu gösteren bu çalışmaların yanında<sup>11,12</sup> diploid ve anaploid tümörler arasında yaşam süresi yönünden önemli bir fark olmadığını gösteren gözlemler de vardır<sup>8,15,24,26</sup>.

Menapoz durumu ile ploidi ilişkisi de birçok çalışmanın konusu olmuştur. Genelde postmenapozal durumun kişinin defansını ve klonal seleksiyonu etkileyerek bu dönemde anaploid kanserlerin ortaya çıkışına zemin hazırladığı ileri sürülmektedir<sup>4,11,40</sup>. Postmenapozal evrede anaploidi insidensinin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanında<sup>18,40</sup> premenapozal evrede anaploidi şansının nispeten yüksek ve SPF'nin daha yüksek olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur<sup>31</sup>. Multiploid olguların yaş dağılımının bütün hasta gruplarından farklı olması ise multiploidinin menopoz ile ilişkisi olduğunu telkin etmektedir<sup>22</sup>. Menapoz

ile ploidi arasında sözü edilen bu ilişkilerin olduğunu gösteren çalışmaların yanında hiçbir ilişkisi olmadığını telkin eden çalışmalar da mevcuttur<sup>18,29,34,38</sup>.

Yaşın ploidi ile ilişkisi olmadığı genelde ileri sürülmektedir<sup>2,4</sup> ancak yaş-ploidi ilişkisini gösteren gözlemler de vardır. 114 olguluk bir seride tümör büyüklüğü, reseptör durumu ile ploidi arasında önemli ilişki yokken yaş ile önemli korelasyon olduğu, yaşlı olgularda DNA kontentinin daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>22</sup>.

Klinik evrenin ploidi ile ilişkisi olduğunu, yani diploid olguların daha erken anaploid olguların daha geç evrede görüldüğünü telkin eden gözlemlerin yanında<sup>8,10,30</sup> evre ile ploidi arasında ilişki olmadığını gösteren bulgular da mevcuttur<sup>2,36,41</sup>. Aksiller nod tutulumu ile anaploidi arasında ilişki Fossa, Barlogie, Cornelisse, Jacobsen tarafından rapor edilmişse de<sup>18,24,29,36</sup> Taylor, Moran ve diğerleri ise bir ilişki bulamamışlardır<sup>2,9,10,15,22,24,25,32,34</sup>.

Tümör büyüklüğü ile DNA içeriği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmında anaploid tümörlerin daha büyük olduğunu<sup>2,10,20,40,41</sup> bir kısmında ise tümör boyutunun ploidi ile ilişkisi olmadığını<sup>15,22,25,32</sup> saptanmıştır.

Tek başına ploidi ile kıyaslandığında klinik özelliklerle çelişkiler bulunması nedeniyle SPF ve Dİ de gözönüne alınarak değerlendirmeler yapılmıştır. Biyolojik agresifliğin değerlendirilmesinde SPF'nin ploiden daha sensitif olduğu genellikle kabul edilmektedir<sup>2,6,11,18,33,37,38,42,43</sup>. Ancak SPF ölçümündeki zorluklar nedeniyle SPF'nin değerinin tartışılması sürpriz değildir<sup>44</sup>. Birçok araştırmada anaploid tümörlerde SPF, diploid tümörlerden daha yüksektir<sup>2,5,15-17,19,20,25,27,34</sup>. Diploid, yaklaşık diploid ve tetraploid tümörlerde ise SPF belirgin olarak düşük bulunmuştur.

Ploidi ve SPF birlikte değerlendirildiğinde önemli prognostik değer taşıdığı genellikle kabul edilmektedir<sup>5,9,14,33,39,41,45</sup>. Bir çalışmada ploidin klinik gidiş ile ilişki göstermediği SPF'nin düşük olduğu olgularda rölapsiz yaşamın belirgin uzun olduğu bulunmuş, bir başka çalışmada ise anaploid tümörlerde SPF, hastaliksız yaşamı belirleyen önemli bir haber verici değilken diploid tümörlerde, SPF düşük olanların, SPF yüksek olanlardan daha uzun yaşam süresi olduğu bulunmuştur.

Dİ dikkate alındığında anaploid tümörlerde Dİ'nin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Anoploid olguların Dİ'ne göre alt gruplara ayrılmasının prognostik alt grupları belirlemede oldukça önemli olduğu belirtilmiştir. Hipertetraploid grubun en

yüksek risk grubu olduğu, tetraploid Dİ'nin rölatif olarak düşük risk taşıdığı gösterilmiştir.

FCM'ik parametrelerin klinik kriterler yanında prognostik açıdan önemli olan tümör reseptör kontenti ile ilişkisi de geniş ölçüde araştırılmıştır. Genel olarak yaklaşık diploid tümörler östrojen reseptör(ER) + olma eğilimi gösterirken anaploid tümörlerde ER(-) olma olasılığının yüksek olduğu bulunmuştur<sup>2,5,10,11,18,27,28,30,34,36,46-48</sup>. Ancak bu özellik bütün çalışmalarda gösterilmemiş, ploidi ile reseptör kontentinin ilişkisi olmadığını iddia edenler de vardır<sup>20,22,25,40</sup>. SPF ve Dİ ile reseptör ilişkisi araştırıldığında SPF ve Dİ yüksek olgularda reseptör (-) liğinden söz eden çalışmalar yanında SPF ve ploidi paterni ile reseptör kontenti arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. DNA ploidi ölçümlerinin, meme tümörlerinde endokrin tedaviye yanıtın sensitivitesini belirlemede değerli olduğu görüşleri vardır<sup>11,46</sup>. ER(+) tümörlerin diploid ve anaploid tümörlerde oldukça heterojen bir dağılım göstermesi (birden fazla populasyon nedeniyle) tümörün multifokal veya mozaik kompozisyon hipotezine göre ER(+) tümörlerin %30-45'inde endokrin tedaviye yanıtızsızlığı açıklayabilir<sup>47</sup>. Tetraploid tümörlü olguların daha uzun süre yaşaması ve endokrin tedaviye daha iyi yanıt vermesinin ER(+) ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür<sup>24</sup>.

Meme tümörlü olgularda güçlü bir prognostik parametre olarak yaklaşık bir asırdır kullanılan morfometrik bulgularla FCM'ik parametreleri kıyaslayan çalışmalarda da çelişen bulgular mevcuttur. Histolojik grade ile ploidi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi<sup>8,15,18,28</sup> diploid tümörlerin çok önemli olmasa bile daha düşük gradeli ve daha iyi diferansiye olduğunu gösteren çalışmalar da vardır<sup>16,17</sup>. Dİ ve SPF, histolojik grade ile kıyaslandığında ise bazı çalışmalarda kötü diferansiye kanser ile rekürrent tümör metastazlarında ve büyük tümörlerde Dİ ve SPF daha yüksek bulunmuş<sup>15,17,18,28,37</sup> olmasına rağmen diferansiyasyon ile Dİ arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.

Yazının başlangıcında bahsedilen FCM'nin üstünlüklerine karşın klinikte ortaya çıkan çelişkiler 2 şekilde izah edilebilir.

- a. Yönteme ait teknik nedenler,
- b. Meme tümörüne ait özellikler

Örnek kalitesi çok önemlidir. Fiksasyon işleminden başlayarak dokunun arşivlenmesinin her basamağındaki işlemler kesitlerin kalitesini etkilemektedir. Bu nedenle uygun olmayan koşullarda fikse edilen tümörlerden elde edilen piklerin ayırılması zor olabilir<sup>5</sup>. Ayrıca FCM'ik inceleme dokunun tümör içeriği ve büyüklüğü konusunda da kabul edilmiş bir standart yoktur ki sonuçları olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Disagregasyon işlemleri sırasında oluşan nükleer artıklar da DNA histogramında pik genişlemesine, kötü rezolüsyona ve SPF'nin yanlış yorumlanmasına katkıda bulunabilir<sup>1,15,18,19</sup>. SPF gibi Dİ'de sayılan teknik kısıtlamalar nedeniyle değerlendirme hataları veya Dİ'nin hiç hesaplanmaması söz konusu olabilir<sup>18</sup>.

Tümör hücre popülasyonu için spesifik belirleyiciler kullanılmadığında FCM, neoplastik hücrelerle kontamine olan hücreleri ayırtedemez. Buna bağlı olarak normal hücrelerin interferansı olmaksızın SPF hesaplanmasını sağlayan universal bir yöntem yoktur<sup>6,18</sup>. Elde edilen histogram da tümörü tam anlamıyla temsil edemiyebilir<sup>2,19</sup>.

DNA ploidi ile klinik davranışlar arasındaki kompleks ilişki, FCM'ik çalışmalarla farklı sonuçlar ortaya çıkarmaktadır. Bu kısmen DNA rezolüsyonunun derecesine bağlı olarak diploid ile anaploidi arasındaki ayrımsızlıkla ilişkili olabilir, kısmen de meme tümörlerinin heterojenitesi ile ilişkisi olabilir.

Gerek yonteme ait bazı hendikaplar ve gerekse meme tümörünün kompleks karakterine rağmen FCM meme tümörlerinin biyolojik davranışını diğer bir deyimle kemoterapi verilmesi gereken yüksek riskli grupların belirlenmesinde elverişli bir yöntem gibi görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1.Opferman M, Brugal G, Vassilakos P: Cytometry of breast carcinoma: Significance of ploidy balance and proliferation index. *Cytometry* 8:217,1987.
- 2.Visscher DW, Zarbo RJ, Jacobsen G, et al: Multiparametric deoxyribonucleic acid and cell cycle analysis of breast carcinomas by flow cytometry. *Laboratory Investigation* 62:370,1990.
- 3.Harris JR, Hellman S, Canellos GP, Fisher B: Cancer of the brest. In: De Vita VT,

- Helman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology* ed 2. Philadelphia JB Lippincott 1119,1985.
4. Toildanen S, Joensuu H, Klemi P: Nuclear DNA content as a prognostic factor in T1-2 NO breast cancer. *AM J Clin Pathol* 93:471,1990.
  5. Dressler LG, Seamer LC, Owens MA, et al: DNA Flow cytometry and prognostic factors in 1331 frozen breast cancer specimens. *Cancer* 61:420,1988.
  6. Sigurdsson H, Baldetorp B, Borg A, et al: Indicators of prognosis in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 322:1045,1990.
  7. Furmanki P, Kirkland WI, Gorgola T, Rich MA: Breast cancer prognostic study clinical associates. Prognostic value of concanavalin A reactivity of primary human breast cancer cells. *Can Res* 41:1087, 1981.
  8. Owainalti AR, Robins RA, Hinton C, et al: Tumor aneuploidy, prognostic parameters and survival in primary breast cancer. *Br J Cancer* 55:449,1987.
  9. Fallenius AG, Franzen SA, Auer GU: Predictive value of nuclear DNA content in breast cancer in relation to clinical and morphological factors. *Cancer* 62:521,1988.
  10. Beerman H, Kluin M, Hermans J, et al: Prognostic significance of DNA ploidy in a series of 690 primary breast cancer patients. *Int J Cancer* 45:34,1990.
  11. Kallioniemi OP, Blanco G, Alavaikko M, Hictanen T: Improving the prognostic value of DNA flow cytometry in breast cancer by combining DNA index and S-phase fraction. *Cancer* 62:2183,1988.
  12. Kallioniemi OP, Blanco G, Alavaikko M, et al: Tumor DNA ploidy as an independent prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer* 56:637,1987.
  13. Auer G, Eriksson E, Azavedo E, et al: Prognostic significance of nuclear DNA content in mammary adenocarcinomas in humans. *Can Res* 44:394,1984.
  14. Hanson CA: Applications of flow cytometry in diagnostic pathology. *Am J Clin Pathol* 91(supl:1):27, 1989.
  15. O Reilly SM, Camplejohn RS, Barnes DM, et al: DNA index, S phase fraction, histological grade and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 61:671,1990.
  16. Muss HB, Kute TE, Case D, et al: The relation of flow cytometry to clinical and biological characteristics in women with node negative breast cancer. *Cancer*

- 64:1894,1989.
- 17.Christov K, Milev A, Todorov V: DNA aneuploidy in cell proliferation in breast tumors. *Cancer* 64:673,1989.
  - 18.Hedley DW, Rugg CA, Gelber RD: Association of DNA index and S phase fraction with prognosis of node positive early breast cancer. *Can Res* 47:4729,1989.
  - 19.Meyer JS, Coplin MD: Thymidine labelling index in human tumors. *Am J Clin Pathol* 89:586,1988.
  - 20.Dowle CS, Owainati A, Robins A, et al: Prognostic significance of the DNA content of human breast cancer. *Br J Surg* 74:133,1987.
  - 21.Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, et al: Method for analysis of cellular DNA content of parafin embedded pathological material using flow cytometry. *The J Histochem Cytochem* 31:1333,1983.
  - 22.Taylor IW, Musgrove EA, Friedlander ML, Et al: The influence of age on the DNA ploidy levels of breast tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19:623,1983.
  - 23.Olszewski W, Darynkiewicz Z, Rosen PP, et al: Flow cytometry of breast carcinoma: Relation of ploidy level to histology and estrogen receptor. *Cancer* 48:980,1981.
  - 24.Baildam AD, Zalondik J, Howell A, et al: Response to endocrine treatment and prognosis in advanced carcinoma of the breast. *Br J Cancer*, 55:553,1987.
  - 25.McDivitt RW, Store KR, Craig B, et al: A proposed classification of breast cancer based on kinetic information derived from a comparison of risk factors in 168 primary operable breast cancers. *Cancer* 57:269,1986.
  - 26.Keyhani-Rofagha S, Dobson JL, Farrar WB, O'Toole RV: Prognostic value of flow cytometric DNA. Analysis for stage I adenocarcinoma of the breast. *Acta Cytologica* 30:579,1986.
  - 27.Coulson PB, Thornwaite JT, Wooley TW, et al: Prognostic indicators including DNA histogram type, receptor content and staging related to human breast cancer patient survival. *Can Res* 44:4187,1984.
  - 28.Moran RE, Black MM, Alpert L, Straus M.J: Correlation of cell cycle kinetics, hormone receptors, histopathology and nodal status in human breast cancer.



- Cancer 54:1586,1984.
- 29.Hedly DW, Rugg CA, Ng APB, Taylor IW: Influence of cellular DNA content on disease-free survival of stage II breast cancer patients. *Can Res* 44:5395,1984.
  - 30.Bacus SS, Bacus JW, Slamon DJ, Press MF: Her-2/Neu oncogene expression and DNA ploidy analysis in breast cancer. *Arch Lab Med* 114:164,1990.
  - 31.Abandowitz HM, Ow KT, Hardy D, et al: Relationship between flow cytometric parameters, steroid receptors and menopausal status in breast cancer. *Oncology* 44:24,1987.
  - 32.Uyterlinde AM, Schipper NW, Baak JPA: Comparison of disease and morphometric and DNA flow cytometric prognostic factor in invasive ductal breast cancer. *J Clin Pathol* 40:1432,1987.
  - 33.Clark GM, Dressler LG, Owens MA, et al: Prediction of relapse or survival in patients with node-negative breast cancer by DNA flow cytometry. *N Engl J Med* 320:627,1989.
  - 34.Kute TE, Miss HB, Anderson D, et al: Relationship of steroid receptor, cell kinetics and clinical status in patients with breast cancer. *Can Res* 41:3524,1981.
  - 35.Paydaş S: Meme kanserlerinde flow cytometry, konkanavalin A reaktivitesi ve morfolojik kriterlerin prognostik faktör olarak kıyaslanması. Uzmanlık Tezi. ÇÜTF Onkoloji Bilim Dalı Eylül 1990.
  - 36.Cornelisse CJ, Velde CJ, Carpers RJC, et al: DNA ploidy and survival in breast cancer patients. *Cytometry* 8:225,1987.
  - 37.Stal O, Wingren S, Carstensen J, et al: Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in relation to estrogen receptor content and clinicopathological variables in primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:301,1989.
  - 38.Uyterlinde AM, Baak JPA, Schipper NW, et al: Futher evaluation of the prognostic value of morphometric and flow cytometric parameters in breast cancer patients with long follow-up. *Int J Cancer* 45:1, 1990.
  - 39.Ewers SB, Baldetorp B, Killander D, Langstrom E: Flow cytometry DNA ploidy and number of cell populations in the primary breast cancer and their correlation to the prognosis. *Acta Oncologica* 28:913,1989.

- 40.Thorud E, Fossa SD, Vaage S, et al: Primary breast cancer: Flow cytometric DNA pattern in relation to clinical and histopathological characteristics. *Cancer* 57:808,1986.
- 41.Friedlander ML, Hedley DW, Taylor IW: Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumors. *J Clin Pathol* 37:961,1984.
- 42.Hatshek T, Fagerberg G, Stal O, et al: Cytometric characterisation and clinical course of breast cancer diagnosed in a population based screening program. *Cancer* 64:1074,1989.
- 43.Haag D, Feichter G, Goerttler K, Kaufmann M: Influence of systematic errors on the evaluation of the S phase portions from DNA distributions of solid tumors as shown for 328 breast carcinomas. *Cytometry* 8:377,1987.
- 44.Raber MN: Clinical applications of flow cytometry. *Oncology* 2:35,1988.
- 45.Lovett EJ, Schnitzer B, Keren DF, et al: Application flow cytometry to diagnostic pathology. *Laboratory Investigation* 50:115,1984.
- 46.Chevallier B, Heintzmann F, Mosseri V, et al: Prognostic value of estrogen and progesteron receptors in operable breast cancer. *Cancer* 62:2517, 1988.
- 47.Bichel P, Skovgaard PH, Anderson J: Estrogen receptor content and ploidy of human mammary carcinoma. *Cancer* 50:1771,1982.
- 48.Flint A, Lovett EJ, Stoolman LM, et al: Flow cytometric analysis of DNA in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 84:278,1985.

**Yazışma Adresi:**  
Doç.Dr.Semra PAYDAŞ  
Ç.Ü.Tıp Fakültesi  
Onkoloji Bilim Dalı  
01330 Balcalı-ADANA

Alındığı Tarih: 27.09.1991  
Kabul Tarihi : 02.10.1991