

MEME TÜMÖR SINIFLAMASINDA YENİLİK ÇABALARI

Aydan Çelebiler Çavuşoğlu¹, Serdar Saydam², Tülay Canda³, Meral Sakızlı⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik, İzmir, Türkiye

ÖZET

Tümör-nod-metastaz sistemi, tümörlerin anatomik kapsamını açıklayan ve tüm dünyada ortak bir dil olarak kullanılan kanser sınıflama sistemidir. Bu sistem, tedavi planında, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde klinisyenlere yardım etmeyi, prognozun bazı işaretlerini vermeyi, tedavi merkezleri arasında bilgi paylaşımını kolaylaştırmayı ve kanser araştırmalarının devamına katkıda bulunmayı amaçlar. Onkologlara 50 yıldan uzun bir süredir hizmet vermektedir. Ancak şimdi 21. yüzyılda yararlılıkları sorgulanmaktadır. Bu inceleme ile geçerli tümör-nod-metastaz sisteminin sınırlılıkları ve meme kanserinin gen ekspresyonuna dayalı moleküler sınıflaması incelenecektir.

Anahtar sözcükler: Meme tümörü, TNM, Meme tümörü sınıflaması

INNOVATION EFFORTS IN BREAST TUMOR CLASSIFICATION

ABSTRACT

The tumor-node-metastasis system is a cancer classification system that is used around the world as a common language to classify anatomic disease extent in tumours. The aims of the TNM staging system were to aid the clinician in planning treatment, to give some indication of prognosis, to assist in the evaluation of the results of the treatment, to facilitate the exchange of information between treatment centres and to contribute to the continuing investigation of human cancer. This system has served oncologists well for more than 50 years. But now questions are being asked about its usefulness in the 21st century. This review discusses some of the limitations of current TNM system and gene expression-based molecular classification of breast cancer.

Key words: Breast cancer, TNM, Breast cancer classification

Tümör nod metastaz sistemi

Mısırlı hekimlerin ölümcül hastalık olarak bildiği, koterizasyon ile tedavi ettiği meme kanseri vakalarının tümüne 19.yy sonlarına kadar yoğun cerrahi tedavi uygulandı (1). 20.yüzyılın ilk yarısında her hastanın aynı prognozu göstermediği bu nedenle de aynı tedaviye gereksinim duymadığı tartışılmaya başlandı. Yoğun cerrahi tedavi gerekli olanlarla, olmayanları ayıran tümör özelliklerini tanımlamak amacıyla meme kanseri 3 prognostik evreye bölündü (2).

1953 yılında cerrah Pierre Denoix tarafından tüm kanser bölgelerine uyarlanabilecek evreleme sisteminin prensipleri ve kodlarıyla tümör, nod, metastaz (TNM) sistemi geliştirildi, benimsendi ve 1968 yılında da yayınlandı (3, 4). Günümüze kadar 6 kez tanı ve tedavideki ilerlemelerin neden olduğu çeşitli düzenlemeler yapıldı (1, 5, 6, 7, 8, 9, 10). İki bin dokuz yılında ise 1 Ocak 2010 tarihinden sonra kanser tanısı alacak hastalarda kullanılmak üzere, kanıta dayalı verilerin eklendiği 7.basıtı planlanmaktadır (11).

TNM evreleme sistemi bir kutu modelidir. T, N ve M elementlerinin her biri ortak paylaşımları ve birbirlerinden ayrıldıkları yerlere göre sistemin içinde bir kutuya yerleştirilir ve ardından bunları birbiri-

ne yakınlıklarına göre evre adıyla tekrar gruplar. Her bir kutu içinde neler olacağını öngörmek için o gruptaki hastaların sağkalım oranlarını kullanır (12). Sistemin özetle 5 amacı vardır:

1. Hastaların prognozunu göstermesi,
2. Tedavi planlarında yol gösterici olması,
3. Uygulanan tedavi etkilerinin takibine yardımcı olması,
4. Tedavi merkezleri arasında bilgi paylaşımını kolaylaştıran ortak dilin geliştirilmesi,
5. Tümör araştırmalarına katkıda bulunması

TNM sisteminin sıkıntıları

İnternet üzerinden çok sayıda çevirisine ulaşılabilen, tümörün anatomik varlığının kayıt altına alınmasını sağlayan TNM sistemi, ortak dil olarak dünyada yaygın olarak kullanılır (13).

TNM sistemi yaklaşık 60 yıl önce tümör biyolojisine ilişkin bilgilerin, tanı ve tedavi seçenekleri doğrultusunda, kanser vakalarını sınıflandırmanın en iyi yolu olarak üretildi (14). Ancak meme kanserinin yönetimi, gelişen teknoloji ve bilgi artışı, yaygın tarama programlarının uygulanması, adjuvan kemoterapi ve hormonoterapinin kullanılmasıyla dramatik olarak değişikliğe uğradı.

TNM sisteminde aynı grupta yer alan hastaların sağ kalım oranlarının benzer olması beklenir ve istenir. Bu amaçla, araştırmalarla prognozdaki farklılıkların kanıtlanması ve meme kanser yönetiminin değişimi doğrultusunda TNM sisteminin çeşitli güncellemeleri yapıldı. Yeni alt gruplar oluşturuldu ya da sınırları değiştirildi. Örneğin tümör en büyük çapına göre T1, T2, T3 ve T4 olarak sınıflandırıldı. 1960'lar da meme kanseri vakalarının büyük bir kısmı T2 grubundaydı. Erken tarama programları ve yeni tanılacak testlerin ardından hastaların çoğunun T1 grubuna girdiği gözlemlendi. Bu saptamanın ardından prognoz oranlarını homojen hale getirmek için T1, alt gruplara bölündü (T1a 0-5 mm, T1b 5-10 mm, T1c 10-20 mm). Bu düzenlemenin ardından hastaların çoğu T1c grubuna girdi. Düzenleme çabalarına rağmen aynı grup ya da alt grupta yer alan tümörlerin prognozlarındaki farklılık devam etti. Örneğin, çapı 1.1 cm (ortalama hacmi 0.6 cm³) olan tümör ile 1.9 cm (ortalama hacmi 4.0 cm³) olan tümör T1c'de sınıflandırılır ve her ikisinin de prognozları çok farklıdır. T2'ye bakıldığında ise bu grup hem 2.1 mm çapında (ortalama hacmi 4.5 cm³) hem de 4.9 cm çapındaki (ortalama hacmi 60 cm³) tümörleri kapsar ve hastalık sonuçları arasındaki farklılıklar büyüktür. Tanılacak görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile tümör büyüklüğünün kesin olarak belirlenebildiği günümüzde, farklı özellikleri olan hastaları aynı gruplarda bulundurma mantıklı bir nedeni kalmadığı düşünülmeye başlandı (14).

Tümörün biyolojisi TNM sisteminden çok daha karmaşıktır. Günümüzde, tümörlerin anatomik varlıkları ile biyolojik davranışını tahmin etmenin doğru bir yol olmadığı bilinmekte (15) ancak tedaviye karar verme sürecinde TNM sisteminin kullanımına devam edilmektedir. Prognostik faktörlerin büyük bölümü tümörün biyolojik özellikleri ile ilgilidir. Prognostik faktörlerin, dahil edilmediği anatomik evrelemenin, hastanın prognozunu göstermede yetersiz kalmasıyla TNM son güncellemesinde, mikro metastaz ve izole tümör hücrelerinin tanımı yapılarak sistemin prognozu tahmin etme yeteneği geliştirilmeye çalışıldı (1). Ancak histolojik tip, grade, östrojen (ER) ve HER2 reseptör varlığı/yokluğu gibi tümörün özellikleri, hastalığın seyrini ve sistemik tedaviye yanıt verme olasılığını etkiler (16). ER pozitif hastaların tamoksifen, HER2 pozitif hastaların trastuzumab tedavisinden gördükleri yarar, hem meme kanserinin heterojen bir hastalık grubu olduğu yolundaki görüşü destekler, hem de tümör özelliklerinin tümör yönetimindeki önemini gösterir. Bu nedenle de tedaviye karar verme sürecinde, sağkalım ve metastatik hastalığın gelişim öngörüsünün başarısını yükseltmek amacıyla Nottingham Prognostik İndeks (17), Adjuvant! Online (AO) (18) ve St. Gallen kriterleri (19) gibi indeksler yaygın olarak kullanılır. Ancak bunlar da tedavinin yönlendirilmesinde yetersizdir ve daha kesin sınıflamalar gereklidir (16).

Günümüzde tümörlerin farklı klinik seyirlerinin genellikle kanserler arasındaki moleküler farklılıklardan kaynaklandığı, kanserin ayrıntılı moleküler analizi ile prognoz tahmininin güçleneceği, bireye özgü tedavi modellerini geliştirileceği kabul edilmektedir (16, 20).

TNM sisteminin meme kanseri tedavi planlarındaki rolünün geçerliliğini yitirmeye başlaması alternatif çözümlerin çabalarını arttırmıştır (16).

Yenilik çabaları

TNM_{EIO}: Avrupa Onkoloji Enstitüsü (EIO) uzmanları tarafından, tedavi kararını etkileyen tümör özelliklerinin TNM sistemine dahil edilme çabası ile TNM_{EIO} sistemi önerildi (14). Önerilen bu sistem hastaya ilişkin biyolojik özelliklerin de dahil edildiği bireysel verilerin girişine izin veren esnek bir yapıdır.

Eğer meme karsinomunun çapı 1.3 cm ise T1.3, çapı 4.5 cm ise T4.5 olarak tanımlanabileceği, benzer uygulamanın lenf nodu invazyonuna da uyarlanabileceği, bekçi lenf nodu dahil hem incelenen hem de invazyon saptanan nodların sayısının belirtilebileceği (N0/1, N3/9, Ns0/9 gibi, s: sentinel lenf nodu) metastaz saptanan hastalarda ise M'e eklenen son ek ile (M_H: karaciğere metastaz, M_L: akciğere metastaz gibi) metastaz bölgesi bilgisinin verilebileceği bir sistem olarak sunuldu.

Önerilen bu sistem tümörlerin çeşitli anatomik ve biyolojik faktörlerini toplayıp birleştiren açık bir sistemdir. Tümörün ER, PgR, HER2 gibi ya da henüz tanımlanmamış özelliklerin kullanımına izin verir. Örneğin çapı 1.3 cm, ER, PgR, HER2 pozitif, akciğer metastazı olan, çıkarılan 21 lenf nodundan 2'sinin tutulumu gözlenen meme tümörü T1.3, ER+PgR+HER2, N2/23, M_L olarak kodlanır.

Bu tanımlamalar ile amaçlanan; hem primer kanserin gerçek portresinin gösterilmesi, hem de ender görülen sınır vakaları tanıma ya yardımcı olabilecek yeni prognostik bilgilerin eklenebilmesiyle kullanılabilir, kıyaslanabilir kesintisiz bilgi elde etmektir.

Meme Kanserinin Moleküler Sınıflaması: Kanser dokusuna uygulanabilecek her moleküler analitik yöntem prognostik ve öngörüselleştiren faktörleri tespit etme gücüne sahiptir. Kantitatif reverz transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) ve mikroarray gibi moleküler tekniklerle gerçekleştirilen gen ekspresyon profilleri ile meme kanserinin heterojenitesini açıklama çabaları tümörün moleküler sınıflamasını gündeme soktu.

Sporadik meme kanserleri arasında gen ekspresyon farklılıklarını belirleyen ilk kapsamlı ve çığır açan girişim 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilerek meme tümörleri 4 ana gruba ayrıldı (21):

1. Luminal hücre benzeri,
2. Bazal hücre benzeri,
3. Normal epitel benzeri ve
4. HER2+ grup

Sonraki çalışmalarda luminal hücre benzeri grup içinde luminal A ve B olmak üzere 2 alt grup daha tanımlandı (22, 23), meme kanserinin bu alt moleküler gruplarının ekspresyon farklılıkları doğrulandı (22, 24-27).

Luminal hücre benzeri grubunun hepsi ER pozitifdir. Luminal A grubu en fazla ER ekspresyonu gösteren tümörlerdir (23). Luminal B

grubu tümörler luminal gruba özgü genleri orta düzeyde ekspres eder ve bazıları HER2 pozitifdir. p53 gen mutasyon sıklığı luminal A grubunda luminal B grubundan daha sıktır (28, 29). Luminal hücre benzeri grubun yaklaşık üçte ikisi düşük ya da orta düzey histolojik grade'e sahiptir, endokrin tedaviye duyarlıdır. Bazal hücre benzeri grubun %95'i ER negatiftir ve %91'i yüksek grade'dir (30). Bazal hücre benzeri grup aynı zamanda "triple" negatif meme kanser fenotipine sahiptir (ER-, progesteron reseptörü [PgR-], ve HER2-). Ancak bazal hücre benzeri grubun heterojen olduğu ve alt gruplara bölünebileceği düşünülmektedir (28, 29).

Farklı moleküler alt gruplarda prognoz ve kemoterapi duyarlılığının farklı olduğu gözlemlendi. Luminal hücre benzeri kanserlerin daha uzun sağ kalım oranları, bazal hücre benzeri ve HER2+ tümörlerin ise birden fazla ajanla yapılan neoadjuvan tedaviye daha yüksek oranda patolojik tam yanıt verdikleri gösterildi (25, 30).

Meme kanserinin moleküler alt gruplarını küçük gruplarıyla birlikte tanımlayacak standardize yöntemlerin geliştirilmesi, prognostik ve öngörülme göstergelerinin çok daha büyük hasta gruplarını içeren klinik çalışmalarla birlikte denemesi, moleküler tiplerin yeni alt gruplarının ortaya çıkmasına yol açması ile bu grupların tedaviyi yönlendirmesi beklenen gelişimlerdir.

Son söz

TNM modelinin kurgusu, devam eden sürecin primer tedavi sırasındaki görüntüsünü temsil eden geçici nedenselliğe dayalıdır. Zamanı ölçü olarak alır. Zaman içinde evre ilerledikçe prognozun kötüleştiğini varsayar. Tümör ve hastayı değerlendiren biyolojik nedenselliğin sistem içinde yeri yoktur.

Kaynaklar

1. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2006;56:37-47. (PMID: 16449185)
2. Haagensen CD. Diseases of the Breast. Philadelphia: WB Saunders; 1956.
3. Denoix PF. Nomenclature classification des cancers [in French]. Bull Inst Nat Hyg (Paris) 1952;7: 743-8.
4. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Geneva, Switzerland: International Union Against Cancer; 1968.
5. Beahrs OH, Carr DT, Rubin P, eds. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: Lippincott; 1977.
6. Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, et al. International Union Against Cancer (UICC): Prognostic Factors in Cancer. New York, NY: Springer-Verlag; 1995.
7. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RV, et al. Prognostic Factors in Cancer. 2nd ed. New York, NY:Wiley-Liss; 2001.
8. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH. Prognostic Factors in Cancer. 3rd ed. New York, NY:Wiley; 2006.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.

Kişiyeye özel tedavilerin tartışıldığı günümüzde; tümörün anatomik varlığını gösteren TNM sisteminin fonksiyonlarını kaybetmeye başlamasıyla, sistem değişikliğinin nasıl olması gerektiği, eş zamanlı olarak tümör tedavisinin "tümörün anatomik varlığına göre mi", yoksa "kansere biyolojisinde artan bilgilerin kullanılmasıyla mı" yönlendirileceği sorularının yanıtları tartışılır hale gelmiştir.

Zamana karşı direnen TNM sisteminin doğrulanmış biyolojik faktörlerle ayarlanması ve düzeltilmesi gerekliliği üzerinde görüş yaygındır (11). Ancak TNM sisteminin bu faktörler ile nasıl ortak hale getirileceği önemli bir sorundur. Avrupa Onkoloji Enstitüsünün önerdiği dinamik sistem çözüm örneklerinden biri olabilir. Bu sistem tümör hücrelerinin genetik de dahil çeşitli özelliklerinin değerlendirilmesini ve bunun devamlılığını sağlayabilir. Yeni bulgularla hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ancak, sistemin özgünlüğünü kaybettirebilecek ilişkisiz prognostik verilerin çeşitliliği de ayrı bir karmaşaya yol açabilir.

Standartlaştırılan yöntemlerle elde edilen tümörün moleküler kimliği, prognozu ve kişiyeye özel tedavi öngörüsünü sağlayabilen doğrulanmış moleküler göstergeler yakın gelecekte tümörün yönetimini değiştirecek gibi durmaktadır. Hastalığın gerçek durumu ve davranışı hakkında bilgi verecek gerçek evrelemenin izlem ve erken tedavi seçenekleriyle ilgili çevre, primer tümör ve hastaya ilişkin prognostik faktörlere bağlı olduğu görüşü yaygınlaşmaktadır (31). Bunun doğuracağı sonuç; tümörün anatomik dağılımının yanında, farklı prognostik ve öngörülme bilgilerin dahil olabileceği, kişiyeye özel ayrıntıların yok olmayacağı bir yapılanmanın oluşturulmasıdır.

10. Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification Of Malignant Tumors. 6th ed. New York, NY:Wiley-Liss; 2002.
11. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. CA Cancer J Clin. 2008;58:180-90. (PMID: 18460593)
12. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. J Natl Cancer Inst. 2005;97:463-4. (PMID: 15467022)
13. TNM Online. Available at: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/104554799/HOME>. Accessed February 6, 2009.
14. Veronesi U, Viale G, Rotmensza N, Goldhirsch A Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research The Breast 2006;15: 3-8. (PMID: 16473737)
15. Baratelli MG "Rethinking" the modifications of TNM classification of breast cancer, proposed by Veronesi et al. The Breast 2007;16:109. (PMID: 17291756)
16. Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF Molecular Classification of Breast Cancer: Limitations and Potential The Oncologist 2006;11:868-77. (PMID: 16951390)
17. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 1992;22:207-19. (PMID: 1391987)

18. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J J Clin Oncol* 2001;15:19:980-91. (PMID: 11181660)
19. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, Panel members: Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83. (PMID: 16148022)
20. Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Hortobágyi GN. Commercialized Multigene Predictors of Clinical Outcome for Breast Cancer *Oncologist* 2008;13:477-93. (PMID: 18515733)
21. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52. (PMID: 10963602)
22. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor sub types in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23. (PMID: 12829800)
23. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, Hastie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Thorsen T, Quist H, Matese JC, Brown PO, Botstein D, Eystein Lønning P, Børresen-Dale AL. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74. (PMID: 11553815)
24. Pusztai L, Ayers M, Stec J, Clark E, Hess K, Stivers D, Damokosh A, Sneige N, Buchholz TA, Esteva FJ, Arun B, Cristofanilli M, Booser D, Rosales M, Valero V, Adams C, Hortobagyi GN, Symmans WF. Gene expression profiles obtained from fine-needle aspirations of breast cancer reliably identify routine prognostic markers and reveal large-scale molecular differences between estrogen-negative and estrogen-positive tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:2406-15. (PMID: 12855612).
25. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:10393-8. (PMID: 12917485)
26. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, van't Veer LJ, Perou CM. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:560-9. (PMID: 16899776)
27. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, Livasy C, Carey LA, Reynolds E, Dressler L, Nobel A, Parker J, Ewend MG, Sawyer LR, Wu J, Liu Y, Nanda R, Tretiakova M, Ruiz Orrico A, Dreher D, Palazzo JP, Perreard L, Nelson E, Mone M, Hansen H, Mullins M, Quackenbush JF, Ellis MJ, Olopade OI, Bernard PS, Perou CM. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96. (PMID: 16643655)
28. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74. (PMID: 15328174)
29. Kreike B, van Kouwenhove M, Horlings H, Weigelt B, Peterse H, Bartelink H, van de Vijver MJ. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007;9:R652. (PMID: 17910759)
30. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85 (PMID: 16115903)
31. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Koh ES. Prognostic factors: principles and applications, in Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Sobin LH (eds). *Prognostic Factors in Cancer*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006:23-38.

İletişim

Aydan Çelebiler Çavuşođlu
Tel : 0(232) 250 50 50
E-Posta : aydanc@hotmail.com