

Premenopozal ve Postmenopozal Meme Kanserli Hastalarda Sirkülatuar Hormon Seviyeleri

CIRCULATING LEVELS OF HORMONES INPREMENOPAUSAL AND POSTMENOPAUSAL BREAST CANCER PATIENTS

Dr. Turgay BAŞAY, Dr. Hasan ÖZKAN,
Doç.Dr. Yalçın ARAL, Prof.Dr. Cemal TANSI

S.B. Ankara Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği ve Endokrinoloji Laboratuvarı

ÖZET

Çalışma Ankara Ahmet Andicen Onkoloji Hastanesinde radyoterapi gören meme kanserli 33 hasta ve 22 kontrol grubu olmak üzere toplam 55 kişi üzerinde yapıldı. Meme kanserli hastalarda etyopatogenez ve prognoz üzerine etkili olduğu düşünülen hormonların (Prolaktin, Testosteron, Serbest Testosteron, 17-B Östradiol, LH, FSH, Kortizol, DHEA-S) serum seviyelerindeki değişimleri incelendi.

Hastalar premenopoz ve postmenopoz durumuna göre gruplara, kemoterapi, tamoksifen ve kemoterapi+tamoksifen alıp almamalarına göre de subgruplara ayrıldı. Tüm bu grup ve subgruplardaki hastaların serum hormon seviyeleri, kontrol grubu hormon seviyeleri ile karşılaştırıldı.

Premenopoz meme kanserli hastalarda, Prolaktin ve östradiol düzeylerinde artış, buna karşın total testosteron ve DHEA-S değerlerinde azalmalar gözlemlendi ($p<0.05$). LH düzeyleri yüksekti ($p<0.02$). Kemoterapi alanlarda LH seviyesi yüksek ($p<0.01$), DHEA-S seviyesi düşüktü ($p<0.02$). Kemoterapi alanlarda ise prolaktin ($p<0.05$), LH ($p<0.01$) ve FSH ($p<0.05$) seviyeleri yüksekti.

Postmenopoz meme kanserli hastalarda Prolaktin ($p<0.05$), LH ($p<0.01$) değerleri yüksek, serbest testosteron ve FSH değerleri düşük bulundu ($p<0.01$). Tamoksifen + kemoterapi alanlarda kor-

SUMMARY

This study comprises 55 women treated in Ahmet Andicen Oncology Hospital, Ankara of whom 33 were the patients with mammarian carcinoma and the rest, 22 were control group. We've studied serum dosage changes of hormones, like prolactin, testosterone, free testosterone, 17B estradiol, LH, FSH, Cortisol, DHEA-S which have been thought as they have influence on etiopathogenesis and prognosis of mammarian cancer.

Patient were classified into main groups according to pre or postmenopausal periods and subgroups treated or not with tamoxifen, chemotherapy and tamoxifen + chemotherapy. Serum hormone levels of patients in main and subgroups compared with those of controls.

In premenopausal patients with mammarian carcinoma increases in serum prolactin and estrogene levels were observed just contrary to the levels of testosterone and DHEA-S ($p>0.05$). Serum LH levels were significantly high ($p<0.02$). With the non-chemotherapy group, LH levels were noted high ($p<0.01$) but DHEA-S low ($p<0.02$). Prolactin ($p<0.05$), LH ($p<0.01$) and FSH ($p<0.05$) levels in the chemotherapy group noted significantly high.

In the postmenopausal mammarian cancer group, in contrast to the low free testosterone and FSH ($p<0.01$), prolactin ($p<0.05$) and LH ($p<0.01$) levels observed significantly high.

Geliş Tarihi: 28.2.1991

Kabul Tarihi: 14.3.1991

Yazışma Adresi: Dr. Hasan ÖZKAN
Ankara Hastanesi 2. İç Hast. Kliniği,
ANKARA

tizol yüksek ($p<0.05$), serbest testosteron düşük ($p<0.05$) bulundu. Sadece tamoksifen alanlarda kortizol ve DHEA-S seviyeleri yüksek ($p<0.05$), östradiol ($p<0.005$), FSH ve serbest testosteron değerleri düşüktü ($p<0.001$). Sadece kemoterapi alanlarda prolaktin yüksek ($p<0.01$), testosteron, östradiol ($p<0.05$) ve serbest testosteron ($p<0.01$) seviyeleri düşük bulundu. Sonuç olarak; tüm grup ve subgruptaki hastalarda saptanan bu değişimlerin meme kanseri etyopatogenezi ve prognozuna etkileri literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Sirkülatuvar hormonlar

TKlin Araştırma 1991, 9:383-388

Meme kanserlerinin gelişmesinde hormonların rolü olduğu ve hormonların etkisi olmadan meme kanseri olmayacağı bildirilmektedir (1-3). 1896'da Beatson kastrasyondan sonra meme kanserinde gerileme olduğunu bildirdi. 1953'de Gardner farelere uzun süre estron benzoale vererek meme kanseri indüksiyonunu başardı (4-5). Günümüzde meme kanseri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu hastalığın oluşumunda endojen hormonların rolü olduğunu düşündürmektedir (6-10). Bu itibarla meme kanserinin östrojen, progesteron, prolaktin, androjenler; insülin, hormonlarının varlığı ve bunların birbiri ile etkileşimi sonucu olduğu bildirilmektedir. Burada östrojenler önemli bir role sahiptir (1,2,8,11). Ayrıca hormonlar arası denge bozulduğunda karsinogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (2,6). Bütün bu klinik ve deneysel gözlemler hormonlarla karsinogenez arasında güçlü ilişkilerin bulunduğunu göstermektedir.

Bu çalışmamızda meme kanserli hastalarda etyopatogenez ve prognoz üzerine etkili olduğu bilinen veya öne sürülen trofik ve periferik hormon düzeylerinin gösterdikleri değişiklikleri araştırdık. Bulduğumuz sonuçları normal-kontrol grubu vakalarla karşılaştırıp literatür bilgileri ışığında tartıştık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma toplam 33 meme kanserli hasta üzerinde yapıldı. Hastaların 22'si menopozda, 11'i normal menstruel siklusa sahip idi. Menstruasyon

In patients under tamoxifen + chemotherapy regime, Cortisol observed significantly high ($p < 0.05$) Cortisol and DHEA-S levels were significantly high in patients treated with merely tamoxifen. In the same group estradiol ($p<0,05$), FSH and free testosterone ($p<0.01$) noted significantly low. Under chemotherapy regimen prolactin observed high ($p<0.01$), at the other hand testosterone, estradiol ($p < 0.01$) and free testosterone ($p < 0.01$) noted low.

In conclusion, whole spectrum of alterations observed in all of the groups and subgroups evaluated and compared with the literature.

KeyWords: Breast cancer. Circulating hormones

TurkJRescMedSci 1991. 9:383-388

gören hastalardan kan luteal fazda alındı. Hastaların tümü radyoterapi için Ahmet Andiçen Onkoloji Hastanesinde yatıyordu ve değişik dozlarda radyoterapi görmüşlerdi. Bütün hastalar operasyon geçirmiş olup, 2 hastanın histopatolojik tanısı Paget hastalığı, 1'i malign sistosarkoma philloides ve diğerleri de ductal karsinomi olarak rapor edilmişti.

Normal mensürel siklusa sahip hastaların yaşları 24-45 arasında olup, ortalama 36.3 ± 9 idi. Menstruasyon gören 11 hastanın 4'ü radyoterapiye ek olarak kemoterapide almıştı. Kemoterapi alanlar, almayanlar ve bunların toplamı, kontrol grupları ile sirkülatuvar hormon düzeyleri bakımından (prolaktin, testosteron, serbest testosteron, östradiol 17B, LH, FSH, kortizol, DHEA-S) karşılaştırıldı. Hastalara kemoterapi olarak; siklofosamid, methotreksat ve 5 floro-urasil uygulanıyordu.

Menopoz 22 hastanın yaşları 41-75 arasında olup, ortalama 57.7 ± 9 idi. Bu hastaların 4'ü kemoterapi almış, 8'i tamoksifen tedavisi görmüş, 2'si hem kemoterapi hem de tamoksifen almış, 8 hasta ise kemoterapi + la; loksifen tedavilerinin hiç birini görmemişti. Toplam menopoz hastaların ve subgrupların hormon seviyeleri kontrol grupları ile karşılaştırıldı.

Postmenopoz hastaların Ti hipertansif olup, indapamid kullanıyordu. Diğer hastaların ek bir hastalığı yoktu ve rutin tetkikleri normal sınırlarda idi.

Premcnopoz 11 ve postmenopoz 11 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Bunlar S.B. Ankara

Hastanesi Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniklerine başvuran hastalar arasında seçildi. Premenopoz grubun yaş ortalaması 27.5 ± 8.4 , postmenopoz kontrol grubunun ise 62.9 ± 9 idi. Kontrol grubunu oluşturan olgular gonadal patolojisi olmayan ve başvuruları sırasında araştırılan parametreleri etkileyebilecek ilaç kullanan kişiler arasından seçildi.

Tüm hastalarımızda ve kontrol grubunda serum prolaktin, testosteron, serbest testesteron, östradiol 17B, LH, FSH, kortizol, DHEA-S düzeyleri çalışıldı. Kan örnekleri aç karnına ve sabah 8 ile 9 arasında alınarak S.B. Ankara Hastanesi Endokrinoloji ve Radyobioloji Laboratuvarında Radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile çift çalışılarak tayin edildi.

İstatistiksel değerlendirmede T. ve II. gruptaki veriler arası farkın önem kontrolleri için Khi-kare testi ve Student t testi uygulandı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Normal menstruel siklusa sahip premenopoz meme kanserli hastalar ile kontrol grubu karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Prolaktin, premenopoz meme kanserli hastalarda ve kemoterapi almayan hastalarda kontrol grubuna oranla artış dikkati çekiyordu ($p > 0.05$). Kemoterapi alan hastalardaki artış daha fazla idi ($p < 0.05$).

Östradiol, toplam premenopoz hasta grubunda ve kemoterapi almayan hastalarda kontrol grubundan daha yüksek, kemoterapi alan meme kanserli hastalarda ise kontrol grubuna göre çok az bir azalma gösteriyordu ($p > 0.05$). Kemoterapi almayan subgrupta östradiol düzeyindeki yükseklik sınırlı bir anlam taşıyordu ($p > 0.02$).

Hastalarımızda testosteron seviyeleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p > 0.05$).

Serbest testosteron, premenopoz hastalarda ve kemoterapi almayan subgrupta kontrol grubuna göre düşük, kemoterapi alan grupta ise normal sınırlar içinde olmasına rağmen yüksek bulundu ($p > 0.05$).

Kortizol, toplam premenopoz meme kanserli ve kemoterapi almayan subgrupta kontrol grubuna

göre daha yüksek, kemoterapi alan grupta ise hafif bir azalma gösteriyordu ($p > 0.05$).

LH, premenopoz hastalarda ($p < 0.02$), kemoterapi alan subgrup da ($p < 0.01$) ve kemoterapi almayan subgrup da normal sınırlar içinde olmasına rağmen, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

FSH, premenopoz meme kanserli hastalarda yüksek bulundu. Bu yükseklik kemoterapi alan grupta ($p < 0.05$) anlamlı olmasına karşın diğer gruplarda anlamsızdı ($p > 0.05$).

DHEA-S değerleri normal sınırlar içerisinde kalmasına rağmen, kontrol grubuna oranla kemoterapi almayan hastalarda ($p < 0.02$) ve diğer gruplarda ($p > 0.05$) düşük bulundu.

Menopozdaki meme kanserli hastaların oluşturduğu grup ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma Tablo 2'de gösterilmiştir.

Prolaktin, toplam menopoze meme kanserli hastalarda kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0.05$). Tamoksifen + kemoterapi alan subgrupta azalma ($p > 0.05$), sadece kemoterapi alan subgrupta ise yükseklik tespit edildi ($p < 0.01$).

Östradiol, tamoksifen, tamoksifen + kemoterapi ve sadece kemoterapi alan subgruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ($p < 0.05$).

Testosteron, toplam menopoze meme kanserli hastalarda kontrol grubuna göre azalma vardı. Bu azalma normal sınır değerlerin içinde idi ($p > 0.05$). Hiç bir medikal tedavi görmeyen subgrup da çok hafif bir yükseklik bulundu ($p > 0.05$). Diğer subgruplarda ise testosteron düzeyleri azalmış olarak bulundu. Bu azalmalardan yalnız kemoterapi alan subgruptaki değerler istatistiksel olarak anlam taşıyordu ($p < 0.05$).

Serbest testosteron, tüm menopoze grup ve subgruplarda kontrol grubuna göre azalma gösteriyordu. Bu azalmalar tüm grup ve subgruplarda normal laboratuvar değerlerinden daha düşüktü ($p < 0.01$).

Kortizol, genel menopoze hastalarda, kemoterapi + tamoksifen alanlarda ve sadece tamoksifen alanlarda yüksek bulundu. Bunlardan tamoksifen alan ve tamoksifen + kemoterapi alan subgruplardaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Tablo 1. Premenopoz Meme CA ve Kontrol Grubu Karşılaştırılması

	Testosteron		Konuot		Ostradiol 17 B		e LH		f FSH		g Serbest Teste»		h PHSA-S	
	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA
n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
X	15,636	11,06	0,529	0,875	14,5272	12,63	123,18	98,63	10	181	6,536	5,1	1,636	1,6
Sos	9,729	4,56	0,2X35	0,56	8,298	4,78	68,78	5	4,56	0,71	3,039	4,1	0,628	0,98
	1,1654	1,821			0,688		0,9248		5,87		1,319		0,1538	0,7469
	>0,05	>0,1			>0,05		>0,05		<0,02		>0,05		>0,01	>0,01

Tablo 2. Postmenopoz Meme CA ile Kontrol Grubu Arasındaki Karşılaştırılma

	a Prolaktin		b Testosteron		c Kortizol		d Östradiol-17 (J)		e LH		f FSH		g Serbe« Teste		h DHEA-S	
	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA	Meme CA	Kontrol CA
n	2	2	22	11	22	11	22	11	22	11	22	11	22	11	22	11
X	15,113	9,818	0,285	0,367	16,468	15,43	2,23	30	29,51	155	28,62	45,3	0,68	1,37	55,09	41,6
Sds	11	6,43	0,243	0,25	10	4,73	38,2	15,8	1935	14,1	18,69	20,1	0,698	0,77	34,153	25,24
t	1,470		0,4558		0,3341		0,625		2,128		2,318		2,5669		1,2099	
p	<0,05		>0,05		>0,1		>0,1		<0,01		<0,01		<0,01		<0,05	

LH, toplam meme kanserli menopoze hastalarda normal sınırlar içinde olmasına karşın, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p < 0.05$).

FSH, toplam menopoze hasta grubunda ve sadece tamoksifen alanlarda değerler normalin alt sınırında idi ($p < 0.01$).

DHEA-S, sadece kemoterapi alan subgrup dışındaki tüm grup ve subgruplarda kontrol grubuna göre yükselmiş bulundu ($p < 0.05$). Ancak hem hastalarımızda hem de kontrol grubunda DHEA-S değerleri laboratuvar normal sınırlarının altında idi.

TARTIŞMA

Meme kanseri üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu hastalığın oluşumunda endojen hormonların rolü olduğunu düşündürmektedir (5,9,10,16,19). Öyle ki hormonal etkiler olmadan meme kanserinin olmayacağı söylenebilir (3,4,5). Meme kanserinde östrojen, progesteron, prolaktin, androjenler, insülin hormonlarının mevcudiyeti ve bu hormonlar arası ilişki denge bozukluğunun rol oynadığı düşünülmektedir (4,10). Burada östrojenler önemli bir role sahiptirler (3,4,19,20).

Normal menstruel sıklusa sahip meme kanserli hastalarda, kontrol grubuna oranla prolaktin ve östrojen düzeylerinin artış gösterdiği, bu artışın normal laboratuvar üst sınır değerlerini aşmadığı görüldü. LH düzeyleri yüksek, buna karşın total testosteron ve DHEA-S değerlerinde azalmalar gözlemlendi.

El-Aascr ve ark. (12), premenopoz ve postmenopoz meme kanserli hastalarda östrojen düzeylerini artmış buldular. Balbrook ve ark. (10,13) premenopozlarda seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlı olmayan serbest östrojen düzeyini belirgin, yüksek ve postmenopozdaki hastalarda ise total ve serbest östrojen düzeylerinin yüksek olduğunu bildirdiler (7-9).

Biz de premenopozdaki ve tamoksifen almayan postmenopoz meme kanserli hastalarda östrojen düzeylerini yüksek bulduk.

Meme kanserli riski yüksek gruplarda ve postmenopoz erken meme kanserli hastalarda prolaktin düzeyleri yüksek bulunmuştur (6,9,14-16). David ve ark. (14), premenopoz ve postmenopoz meme kanserli hastalarda cerrahi sonrası prolaktin

düzeylerini belirgin olarak artmış buldular. Wang'da (15) benzer sonuçtan bahsetti.

Çalışmamızda premenopoz ve postmenopoz meme kanserli hastalarda, kontrol grubuna göre prolaktin düzeylerini yükselmiş olarak bulduk.

Bazı çalışmalarda meme kanserli hastaların serum ve idrarlarında, serum testosteron ve idrar testosteron değerleri yüksek bulunarak, meme kanseri etyolojisinde hiperandrojenizmin rol oynayabileceği iddia edilmiştir (9,16-18). Secreto ve ark. (13-14), postmenopoz meme kanserli hastalarda testosteron düzeylerini yüksek buldular. Normal olgularda, postmenopozda normal testosteron düzeylerine karşılık, premenapozda ise testosteron düzeylerini arttığını bildirdiler.

Biz ise normal menstruel sıklusa sahip ve menopoze meme kanserli hastalarda testosteron düzeyini kontrol grubuna göre belirgin olmamakla birlikte düşük bulduk. Ancak premenopoz hastaların testosteron düzeyleri menopoze hastalara göre daha yüksekti. Bu durumda meme gelişiminde primer rol oynayan prolaktin ve östradiol düzeylerinin artmış bulunması etyopatogenezdeki rollerinin önemli olduğunu, bu olaya total testosteron ve DHEA-S değerlerindeki azalmanın da katılmış olabileceklerini düşündürmektedir.

Premenopoz meme kanserli hastalarda tayin edilen parametrelerin normal sınırları aşmamasına ve hesaplanan aradaki farkların istatistiksel anlam taşımamasına rağmen, bu hastalarda hormon miktarlarındaki değişimden ziyade, direkt stimulan faktörlerle (prolaktin, östradiol), risk azaltıcı olduğu varsayılan (testosteron, DHEA-S) faktörlerin arasındaki dengenin stimulan faktörler lehine bozulmasının önemi artmış bulunmaktadır (1,6,16,18,19).

Premenopoz kemoterapi almayan hastalarda östradiol ve LH değerlerinin anlamlı, prolaktinin anlamsız yüksek bulunmasına karşın, DHEA-S anlamlı, total testosteron ve serbest testosteron anlamsız düşüş göstermiştir. Bu grupta direkt stimulan faktör ve risk azaltıcı olduğu varsayılan faktörler arası dengenin bozulmuş olduğu dikkati çekmektedir.

Premenopoz kemoterapi almayan hastalarda LH, FSH değerleri anlamlı ve serbest testosteronun anlamsız yükselmesine karşılık DHEA-S ve total testosteron değerlerinde anlamsız düşüş göstermiştir. Bu grupta stimulan faktörlerden prolaktin

de anlamlı artış gözlenmiştir. Anlamlı değişim göstermeyen direkt stimulan faktörlerle risk azaltıcı faktörler oranlandığında dikkati çeker hale gelen stimulan faktör hakimiyetinin artması etyopatogenezdeki düşünceleri destekler niteliktedir.

Menopoze meme kanserli hastalarda prolaktin, 17B Östradiol ve DHEA-S değerleri anlamlı olmayan artışlar göstermiştir. Sadece kemoterapi alan olgulardaki prolaktinin anlamlı yüksekliğine karşılık, testosteron, serbest testosteron, östradiol ve DHEA-S değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, menopoze meme kanserli hastalarda prolaktinin östradiole göre etyopatogenezde daha önemli yeri olduğu düşüncesini uyandırmaktadır. Aynı şekilde premenopoz meme kanserli hastalarda olduğu gibi, faktörler arası dengenin gözardı edilmemesi gereken özellik olduğu izlenmektedir (1,14,15,19).

Sadece tamoksifen veya kemoterapi + tamoksifen kullanan subgruplarda ilacın doğal etkisi ile 17B Östradiol değerleri anlamlı düşüş göstermektedir. Bununla birlikte total testosteron, serbest testosteron ve FSH'da düşüş görülmüştür. FSH düzeyindeki bu düşüş anlamsız da olsa, tamoksifenin östrojen reseptörüne bağlanarak ortaya çıkarttığı yanlış indirekt feedback supresyonla açıklanabilir. Prolaktin düzeylerindeki anlamsız hafif artış yine aynı mekanizmanın sonucu olabileceği gibi, tedavi görmeyen hastalardaki bulgularla birleştirildiğinde, postmenopozdaki meme kanserli hastalarda prolaktinin etyopatogenezde daha önemli olabileceği olasılığını artırmaktadır (2).

Tamoksifen kullanan bireylerde gözlediğimiz ilginç bir sonuç DHEA-S değerlerinin anlamlı yükselmesi oldu. Bu durum sürrenal kaynaklı seks steroidlerinin de ACTH üzerine çok zayıf olmakla birlikte supresif etkisi olduğu hipotezine dayanılarak açıklanmaya çalışılmıştır (20). Ancak bu hususta kesin yargı verebilecek bulgular literatürde de hipotetik seviyededir.

Araştırdığımız parametrelerin tüm hasta gruplarında göstermiş oldukları değişimlere bakarak sayısal değişimlerden başka faktörler arası dengenin daha önemli olduğu görüşündeyiz. Yine literatürle uyumlu olarak ovarial aktiviteye bağımlı testosteron ve serbest testosteron düzeylerinin

premenopoz grupta postmenopoz gruba göre daha yüksek olması ve elde edilen değerlerin kendi kontrol gruplarından istatistiksel fark göstermemesi de faktörler arası dengenin önemini artırmaktadır (2).

Gözlenen bütün hormonal ilişkilerin tümü zayıf olduğundan direkt bir ilişkiyi yansıtmaz. Bu hormonal faktörlere bağlı risk faktörlerine ek olarak daha başka doğrudan belirleyiciler olmalıdır. Bu doğrudan belirleyiciler SHBG'ne bağlı olmayan hormonlar ve memedeki hücresel düzeydeki reseptörler olmalıdır (9).

Tüm karsinomlarda olduğu gibi meme kanserinde de etyopatogenezin multifaktöryel olduğu düşünülürse (17), yalnız serum hormon seviyelerinin tayini ile kesin yargıya varmanın ne denli zor olacağı anlaşılacaktır

KAYNAKLAR

- Meites J. Relation of Prolactin and Estrogene to mammary tumorigenesis in the rat. *J Nat Cancer Inst*, 1972, 48:1217-24.
- Muhlbock o. Relo of hormones in the etiology of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1972,48:1213-16.
- Cuzick J and Wang OY: The Prévention of breast cancer. *The Lancet* 1986,1:83-86.
- Diñçtürk C: Hormonal Onkoloji: Hormon kanser ilişkisinin tarihçesi. Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara, 1986,1-8
- Nandı S: Comparison of the tumorigenic effect of chemical carcinogens and hormones. *Journal of Animal Sci* 1975, 40:1263-66.
- Diñçtürk C: Hormonal Onkoloji: Kanser etyoloji ve patogenezinde hormonların rolü. Türk Tarih Kurumu Basımevi Ankara, 1986,4:83-124.
- Thomas DDB. Hormones and hormone receptors in the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Resc and Treat* 1986,7:11-12
- Mahon BM, Cole P, Brownj: Etiology of breast cancer: A review. *J Mall Cancer Inst* 1972, 50:21-42.
- Mc Fayden IJ. Forrest APM et al. Circulating hormone concentrations in women with breast cancer. *Lancet*, 1976,1:1100
- Bulbrook RD, Millar AB: The epidemiology and etiology of breast cancer. *N Eng J Med* 1980, 303:1246-48.
- Ixwis JB: Breast Cancer, in Cecil Textbook of Medicine, 18th ed, WB Saunders co, Philedelphia 1988,1452-58.
- DAbdelbaset Anwer El-Aaser et al: Serum estrogen level in figyption breast cancer patients. *Tumori* 1985,71:293-5.
- Moore JW, Clark GM G, Bulbrook RD et al: Serum concentrations of total and non-protein-bound oestradiol in patients with breast cancer and in normal contorts. *Int Cancer* 1982, 29:17-21.
- Rose DP, Pruitt BI'': Plasma prolactin levels in patients with breast cancer. *Cancer* 1981,48:2687-91.
- Wang DY: Prolactin and breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989,5:147-8.
- Secreto G, Recchione C et al: Circulating levels' of postmenoposal breast cancer patients. *Br J Cancer* 1983, 47:269-75.
- Secreto G, Toniolo P et al. Androgens and breast cancer in premenoposal women. *Cancer Resc* 1989, 49:471-6:
- Secreto G, Recchione C et al: High testosterone and low progestorene circulation levels in premenoposal patients with hyperplasia and cancer of the breast. *Cancer Resc* 1984,44:841-4.
- Sinha D, Cooper D: Prolactin effect on mammary tumorigenesis. *Cancer Resc* 1973,33:4114
- Bondy PK: Disorders of Adrenal Cortex n Williams Textbook of Endocrinology. WA Saunders Co. Philedelphia 1985,816-90.