

Meme Kanserlerinin Etiyolojisinde Endokrin Faktörler

ENDOCRIN FACTORS IN THE ETIOLOGY
OF MAMMARY CARCINOMA

Cevat DİNÇTÜRK

Ankara Numune Hastanesi 2. Cerrahi (Kanser Cerrahisi) Kliniği

Geliş Tarihi: 17 Ekim 1985

ÖZET

1889'da Schinzinger, 1896'da Bealson, meme kanserlerinin gelişiminde hormonların rolünü ortaya atana kadar, bu hastalığın parazitik kökenli olduğu düşünülürdü. Meme kanseri tedavisinde ilk uygulanan hormona! manipülasyon, bilateral ooforektomiydi. Karsinogenezis açısından en önemli hormonlar ise esas olarak övler tarafından salgılanan estrojenlerdir. Estrojenlerden, estradiol ve estrone hem estrojenik etkisi hem de karsinojenik etkisi kuvvetli olan hormonlardır. Gebelik esnasında miktarı 1000 katına kadar artan estriol ise meme kanseri oluşumuna anagonistik etki gösteren zayıf estrojenik etkili bir estrojendir. Klinikte gebeliğin meme kanserine karşı protektif etkili görünmesinin muhtemel sebebi budur. Diğer yandan, meme kanserinin yaş gruplarına dağılımında; birisi ovarien kaynaklı estrojenlerde dengesizliğin oluştuğu 45-49 yaşlar arasında, ikincisi sürrenal kaynaklı estrojenlerde dengesizliğin başladığı 65 yaş civarında olmak üzere iki maksimum düzey göstermesi de estrojenlerin memede karsinogenezis yönünden önemini gösteren bir diğer delildir. Estrojenlerin etkisi ile birlikte progesteronun etkisi de araştırılmış, fakat memenin glandüler yapısının büyümesini etkileyen bu hormonun karsinogeneziste rolü olduğuna veya meme kanserli hastalarda prognozu etkilediğine dair kesin bir delil bulunamamıştır. Tiroid hormonları için de aynı şey söz konusudur, ancak tiroid hastalıkları ile meme kanserinin birarada olma olasılığının yüksek oluşu, üçüncü bir hormonun örneğin TRH'nin her iki organı da etkilediğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, deneysel ve klinik gözlemlerin ışığında meme kanseri ile hormonlar arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Meme, meme kanseri, karsinogenezis, hormon

SUMMARY

Until Shinzinger (1889) and Beatson (1896) showed the important role of the hormones in carcinogenesis for the breast, everybody thought of the parasitic origin of the disease. The first hormonal manipulation used in the therapy of the mammary carcinoma was the bilateral oophorectomy. The most important hormones from the view of carcinogenesis are estrogens which are mainly secreted by ovarian glands. Two types of estrogens named estradiol and estrone have both estrogenic and carcinogenic effect. The other type of estrogen named estriol has an antagonistic effect on the carcinogenesis in the breast and has a very weak estrogenic effect. Its amount increases 1000 times during pregnancy and it is probably the cause of low incidence of breast cancer with multiparity. On the other hand, there is a peak incidence of mammary carcinoma between the ages 45-49 which shows an imbalance of estrogens of ovarian origin and another peak around the age 65 which shows an imbalance of estrogens of adrenal origin. This observation creates another evidence of the important role of estrogens in mammary carcinogenesis. Effect of progesteron was also studied extensively but no proof was found about the role of progesterone neither in mammary carcinogenesis nor in the prognosis of advanced breast cancer. Same is true about thyroid hormones. Incidence of thyroid diseases is increased in mammary cancer possibly because of the effect of a third hormone.

Key words; Breast, breast cancer, carcinogenesis, hormone ,

Yaklaşık yüz sene kadar önce, meme kanserlerinin parazitlerle meydana getirildiği düşünülüyordu. İlk kez 1889'da Schinzinger (1), meme kanserleriyle överler arasındaki ilişkiden söz etmiştir. 7 yıl sonra Beatson (2), dissémine iki meme kanserli kadınla bilateral ooforektomi yaptıktan sonra, bu tümörlerde belirgin bir regression meydana geldiğini bildirdi ve meme kanserlerinin oluşumunda parazit teorisini reddederek, bu hastalığın gelişmesinden, hormonların sorumlu olabileceği fikrini ortaya attı. Beatson şöyle yazmıştı: "... there are grounds for the belief that the etiology of cancer lies not in the parasitic view but in an ovarian or testicular stimulus.. . Bu görüş, kısa zamanda birçok taraftar buldu.

Överlerin etki bakımından en önde gelen hormonu estrojenler olduğu için, önce, meme kanserlerinde estrojenlerin yerini araştırmak uygun olur.

Estrojenler

En belirgin estrojen türleri, estron, estriol ve estradioldür. Estron, estriol ve estradiol kendi aralarında, biri öbürüne değişebildiği gibi, överin öteki hormonları da estrojenlerle ve kendi aralarında ve estrojenlere karşılıklı olarak dönüşebilirler (3, 4). Ayrıca, överlerden yalnızca estrojenler salgılanmaz ve ooforektominin tek etkisi de, estrojenlerin yapımının ortadan kaldırılması değildir.

Dışardan estrojenler verilmesiyle ya da endojen estrojen yapımının artması sonucu, bu maddelerin memede güçlü karsinojenik etkide buldukları birçok araştırmacı tarafından düşünülmüş olmakla birlikte, bunların tek ve direkt meme karsinojenik maddeleri olduğu, kesin bir şekilde gösterilememiştir. Uzun süre estrojen uygulanan kişilerde kanser meydana geldiğini bildiren sporadik yayınlar vardır (5). Ancak estrojenlerin uygulanmasıyla meme kanserlerinin oluşumu arasında kesin etiyolojik ilişkiyi bu vakalarda gösterebilmek olanağı yoktur. Ayrıca, överlerden başka iç salgı bezlerinin salgı bozuklukları sonucu meme kanserlerinin oluştuğunu telkin eden yayınlar da vardır (6).

Son zamanlarda, target organlarında estrojenlerin insanda güçlü karsinojenik potansiyele sahip olduğunu düşündüren yayınlar da vardır; örneğin gebe ana yüksek doz dietilstilbesterol (7) aldıktan sonra doğurduğu kız çocuklarında, vajinada adenokarsinoma oluştuğunu, ya da ana, bir sentetik estrojen olan dienestrol (8) aldıktan sonra doğurduğu kız çocuklarında vajinal kanserler oluştuğunu bildiren yayınlar vardır. Bu yayınlar, ananın aldığı estrojenlerle, fetus target organlarında tutulan hormonların karsinojenik etkisini gösterecek örneklerdir.

Hertz (9), estrojen uygulamalarının bazan cervix uteride ve endometriyumda kanserlerin oluşumuna yol açabileceğini bildirdi. Ayrıca, gonadal displazisi bulunan kişilerde, dietilstilbesterol ile tedaviden

sonra, endometriyum kanserlerinin oluşabileceğini bildiren yayınlar yapıldı.

Karşıt görüşte olan yayınlar da vardır; örneğin, kontraseptivlerle kronik estrojen alan kişilerde meme kanseri oluşmadığını bildiren çalışmalar gibi (10). Ancak bu yayınlarda, genellikle yaşlı kadınların çalışmaya alındığı görülmektedir, genç yaşta kadınların bu çalışma içinde bulunmadığına, özellikle değinmek gerekmektedir.

Estrojenlerin, erkekte de meme kanseri meydana getirdiği bildirilmiştir, hem de estrojenlerin erkeklere uygulanmasının, bilateral meme kanserlerine yol açtığı iddia edilmiştir (11). Estrojen'in uzun süre, kronik olarak uygulandığı prostat kanseri vakalarında, çoğu zaman meme kanserlerinin geliştiğini bildiren yayınlara rastlanır. Bazı araştırmacılar, memede meydana gelen bu kanserlerin primer kanserler olmadığını, ancak, prostat kanserlerinin metastazları olduğunu iddia etmişlerdir. Bu araştırmacıların fikirlerine göre, uygulanan estrojenler, memelerde hiperemi ve konjesyon meydana getirdiği için, dolaşım kanında mevcut olan prostat kanser hücrelerinin emplace olabilmeleri kolaylaşmaktadır. Ancak prostat kanseri olmayan erkeklere, estrojen verilmesinden sonra da meme kanserleri görülebilir, örneğin mesane kanserlerinde olduğu gibi (12). Transseksüel kişilerde, cerrahi müdahale ve buna ek olarak uzunca süre estrojenler uygulandıktan sonra da, meme kanserlerinin oluşabileceği bildirilmiştir (13). Jigantizm'i olan hastalarda, ağrıları dindirilmesi ve bir dereceye kadar hastalığın durdurulması amacıyla uygulanan estrojenlerin bile, meme kanserlerinin oluşumuna yol açtığını bildiren yayınlar vardır.

Tüm bu bilgilere karşın, dissémine meme kanseri olan hastalarda, estrojen uygulanmasının, zaman zaman bile olsa, hastalığın gerilemesine yolaçabileceğinin, ağrıları dindirebildiğinin izahi ise, herhalde zordur; ancak bu hastalarda uygulanan estrojenin dozlarının farklı olması nedeniyle etkinin değişik olabileceği düşünülebilir.

Menapoz sonrası kadınlarda, metastazlı meme kanserlerinde, küçük dozlarda estrojenler, genellikle etkili olmaktadır. Buna karşılık menopoz öncesi kadınlarda, metastatik meme kanserlerinde, etki sağlanabilmesi için, genellikle, yüksek dozlarda bile çok az cevap alınabilir (14). Menapoz öncesi kadınlarda yüksek dozdaki estrojen tedavisinin neden etkili olduğunun açıklanması da oldukça güçtür. Kaldı ki küçük dozlardaki estrojenler, meme tümörleri için, kanser gelişmesini kolaylaştırıcı (promoter) gibi bir etki yapmaktadırlar. Bu küçük dozlar, metastazlı, dissémine kanserli postmenapozal kadınlarda ise, tedavi edici etki göstermektedirler. Yüksek dozdaki estrojenlerin hipotalamus ya da hipofize, inhibitör bir etki yapıp yapmadıktan bilinmemektedir; ancak, fizyolojik dozlarda estrojenler, bu bölgeleri uyarmaktadırlar.

Vajen, utérus, hipotalamus ve hipofizde, estrogenleri bağlama kapasitesi bulunmaktadır (15). Özellikle estradiol'ün hipofizde hücrelerin nükleüslerine girdiği ve RNA sentezini artırdığı da gösterilmiştir.

Birçok gözlemlerle epidemiyolojik araştırmalar, insan meme kanserinin gelişmesinde, överlerin ve över hormonlarının etkili olduğunu düşündürmektedir. Bir kere meme kanseri, çok büyük bir oranda kadınlarda görülmektedir. İkinci önemli nokta, puberteden önce, yani över fonksiyonları başlamazdan önce, meme kanserinin görülmesi mümkün değildir. Kırk yaşından önce oofektomi geçirmiş kadınlarda, meme kanseri hemen hemen hiç görülmemektedir. Bu bulgular, memede neoplazm gelişebilmesinde, överin etkisini, kuvvetle telkin etmektedir (16). Över aktivitesi az olan ya da kısa süren kadınlarda da meme kanserinin riskinin azaldığını bildiren yayınlar da vardır- Menstruel aktivitenin azalması, ilk menarşın geç başlaması, total menstrüasyon sayısının az olması gibi etkenlerin teker teker mevcudiyeti ya da tümünün birlikte olması, meme kanseri riskini azaltan faktörlerdir. Menapoz yaşının gecikmesi ise, meme kanseri riskini artırmaktadır.

Meme kanseri yaş kurbunun, 40-50 yaşlar arasında ve ayrıca 65 yaşlar dolaylarında birer yükseliş gösterdiği bilinmektedir. Bu iki maksimumdan birincisinin, överlerde salgılanan hormonlarla ilgili olduğu, ikincisinin ise, sürrenallerden salgılanan över hormonu türündeki hormonlarla ilgili olduğu düşünülmektedir.

MacMahon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (17), ilk doğum yaşı ile meme kanserleri arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. 25 yaşından önce doğum yapmış kadınlarda meme kanserinin daha az bulunuşu, Japon kadınlarında neden meme kanserinin daha az olduğunu açıklayacak niteliktedir. Nitekim Japonlar, Amerika'ya göç ettiklerinde, bu bölgenin örf ve adetlerine uyarlar ve geç evlenirlerse,

meme kanseri insidansı, Amerikalı kadınlarınkine yaklaşmaktadır. Rahibelerde meme kanserinin sıklığı, evlenmemiş kadınlarda, evlenip de doğurmayan, ya da az doğuran kadınlardaki relatif sıklık değişiklikleri, bu bilgilerin ışığı altında açıklanabilmektedir.

Klinikte gebelik, meme kanserine karşı protektif etki göstermektedir. Mademki gebelik süresince, estrogenlerin miktarları artmaktadır, o halde bu protektif etkinin açıklanması gerekir. Estriol ile ilgili bilgilerimiz, bu konuya açıklık getirecek niteliktedir. Gebelikte artan estrogenin çok büyük bir kısmını estriol teşkil etmektedir. Estriol ise, meme kanseri oluşumuna karşı, antagonistik, protektif, koruyucu bir etkiye sahiptir (18). Lemon, estriol'ün bu etkisini, öteki iki estrogen türüne karşı olan antagonistik etkisine bağlamaktadır (19).

Laboratuvar araştırmalarıyla estriol'ün meme kanserlerindeki biyolojik rolünün ortaya çıkarılması, önemli bir aşamadır.

Kadında başlıca üç estrogen fraksiyonu mevcuttur, bunlar. Estradiol, Estrone ve estriol'dür. Yapılan deneysel çalışmalarla, estradiol'ün, estron'a göre daha güçlü bir estrogenik etkisi olduğu, fakat estradiolün estrona göre daha zayıf bir karsinojen etkiye sahip bulunduğu gösterilmiştir. Estriol ise fevkalâde az bir estrogenik etkiye sahiptir, ayrıca karsinojenik potansiyeli hiç yoktur (2). Aslında estriol, karsinojenik etki göstermedikten başka, öteki iki estrogen türünün karsinojenik etkilerine karşı, antagonist bir etki de göstermektedir (21). Menstrüel siklusun ikinci yarısında, estriol yapımı süratle artarken, estradiol ve estrone'un yapımı, siklusun birinci yarısındaki gibi aynen devam eder. Bilindiği gibi bu hormonlar, korpus luteum tarafından sentez edilmektedirler (24). Gebelik süresince sentezleri plasenta tarafından yapılan bu üç hormon fraksiyonunun da yapımları

Tablo - I
Estrojen Türleri ve Etkileri

MENSTRUAL SIKLUS					
Estrojenik Etki	Karsinojenik Etki	MENSTRUAL SIKLUS		Gebelikteki Miktarı	
		1.ci Yarı	2.ci Yarı		
Estradiol	XXX	X	XXX	XXX	X 100
Estrone	XX	XX	XXX	XXX	X 100
Estriol	+	Antagonist etki	XXX	XXXX	X 1000
Salgılandıkları yer			Copus Luteum		Plasenta

(Kaynaklar: 19, 20, 21, 22) (Lütfen metine bakınız)

büyük ölçüde artmakla birlikte, estradiol ve estron fraksiyonlarının yapımı yüz kat artarken, estriol fraksiyonunun sentezi bin kat artmaktadır (19).

Meme kanserli hastalarla, memenin selim hastalıkları olan kadınlarda estriol saygı değerleri araştırılmış ve bu değerler, normal kadınlardaki bulgularla karşılaştırılmıştır. Bir araştırmaya göre (21), kistik hastalıklı ve meme kanserli kadınlarda estriol değerleri normallere göre düşük bulunurken, başka bir çalışmada (23), meme kanserli hastalarda estriol değerleri yüksek bulunmuştur. Bu araştırmalar birbirine zıt sonuçlar verirken, İN VİTRO ilginç bir araştırma, konuya kısmen de olsa açıklık getirmiştir. Bu araştırmada (24), estriol'un, meme kanseri hücrelerinin nükleusundan, radyoaktif olarak işaretli estradiolü hücre dışına çıkardığı ve kendisinin estradiolün yerine bağlandığı isbat edilmiştir. Bu bulgu, estriol ile estradiol arasında biyolojik bir antagonizm bulunduğu şeklindeki inancı destekler niteliktedir. Karşılaştırmalı endokrin çalışmaları da daha sonra bu biyolojik antagonizmin doğruluğunu göstermiştir.

Yapılan başka bir klinik araştırmada, meme kanseri çok olan kadınlarla, meme kanserinin az bölgenin kadınları arasında ve 15-19 yaş grubu ile 35-39 yaş gruplarını karşılaştırarak estrogen fraksiyonları dozajı yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre (25), kanser ensidansı az olan bölgedeki kadınların idrarlarından çok miktarlarda estriol salgılanmasına karşın, kanser ensidansı çok olan bölge kadınlarının idrarlarından salgılanan estriol miktarları çok daha az bulunmuştur. Estriolün meme kanserinden koruyucu etkisini açıklayacak benzer sonuçlar, bu çalışmada, yaş grupları arasında da saptanmıştır. Böylece estriolün koruyucu etkisinin sürdüğü gençlik yıllarında meme kanserinin daha az, buna karşılık estriol miktarının azaldığı yaş gruplarında da meme kanseri sıklığının arttığını, araştırmacılar düşünmüşlerdir.

Estrogen fraksiyonlarının, normalde ve gebelikte ti bu relatif doz ayrıcalıklarıyla, estriolün öteki fraksiyonların karsinojenik etkisine karşı antagonistik etkisi, gerek biyoloji ve klinik yönden, gerekse, ilerde yapılacak olan araştırmalarla belki de tedavide klinik yönünden, fevkalade büyük önem arz etmektedir (19,24).

Progesterone: Progesteron fizyolojik fraksiyonları yönünden, memenin glandüler yapısının büyümesini etkiler; hipofizden salgılanan gonadotropinlerin salgılanmasını inhibe eder. Anti-estrogenik ve anti-androjenik bir etkiye sahiptir (26). insanda meme kanserleri ile ilişkisi ve etkisi henüz bilinmemektedir; deney hayvanlarında ise değişik etkileri olduğu bildirilmiştir. Ratlarda ve farelerde progesteron ya da hidroksiprogesteron kaproat'ın neoplastik meme hastalıklarını stimüle ettiği bildirilirken, bazı araştırmacılar da bu maddelerin inhibitör etki yaptığını bildirmiş-

lerdir. İlerlemiş meme kanserli insanlarda da uygulama sonuçları, birbirini nakzeder niteliktedir (27).

Progesteronun hem yalnız olarak, hem de estrogenlerle birlikte meme kanserinin çabuk indüksiyonunda çok etkili olduğu bildirilmiştir (28). Progesteronun bu etkisinin, meydana getirdiği İmmüno-süpresyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Nitekim, transplantasyon ve greft uygulamalarında, progesteronun immüno-süpresif etkisi iyice gözlenmiştir. Transplantasyon ve greft uygulamasından önce progesteron uygulaması, immüno-süpresif etkinin daha da artmasını sağlamaktadır.

Thyroid Hormonları: Meme kanserlerinin gelişmesinde tiroid hormonlarının rolü bilinmemektedir. Klinik izlenimler, memenin kanser dışı proliferatif hastalıkları ve meme kanserleriyle, tiroid hormonları arasında, gerçekten bir ilişki olduğunu gösterir niteliktedir (29). Yayınlanmış gözlemlerde de, meme kanseri olan hastaların, hatta bazan yarısına yakın bir kısmında, guatr ya da hipotiroidizmin bulunduğu bildirilmektedir (30). Hernekadar tiroid hastalıkları ve tiroid hormonlarının meme kanseri oluşumunda direkt etkisi bulunduğunu gösteren kesin etiyolojik ilişkiler mevcut olmadığı biliniyorsa da, bu her iki hastalığın, bir üçüncü hormon aracılığıyla birlikte bulunması olasılığı daha kuvvetli gibi görünmektedir. Kuşkusuz bu ilişkinin anlaşılabilmesi, hiç de kolay değildir. Tireotropin releasing hormonun, prolaktin salgılanmasında da etkili olduğu düşünülürse, bu hormonun hem prolaktin, hem de tiroid hormonlarının salgılanmasına etkili olarak, meme kanserlerinin gelişmesini stimüle edebileceği spekülasyonu yapılabilir.

Kortikosteroidler: Bu hormonlarla meme kanseri arasındaki ilişkiler ampirik olarak bilinmekle birlikte, etki mekanizmalarının açıklanması bugüne kadar mümkün olmamıştır. Sürenalektomi yapılmış hastalarda meme kanserinin nüksetmediği ya da oluşmadığı şeklindeki gözlemler bunun delilidir.

Hipofiz Hormonları: Meme kanserinin deneysel olarak indüksiyonu için hipofizin mutlaka bulunması gerektiği çok iyi bilinmektedir (31). Bununla birlikte, insanda meme kanserinin gelişmesinde hipofizin rolü ve yeri pek belirlenmemiştir. Bilindiği gibi ön hipofizin en önemli iki hormonu, growth hormon ve prolaktindir. Growth hormonla insanda yapılan incelemelere, bu hormonun meme kanserinde etkili olduğunu düşündürecek hiçbir bulgu saptanamamıştır. Growth hormondan tamamen ayrı bir hormon olduğu ve insanda varlığı isbat edilmiş (32) bulunan prolaktinin etkisi ise son zamanlarda, geniş araştırmalara konu olmuştur. Prolaktin, immunoassay yöntemlerle doze edilebilmektedir ve metastatik meme kanserli hastalarla, normal kişilerde yapılan dozajlarda, ayrı sonuçlar elde edilmemiştir. Ancak unutulmamalıdır ki, hastalığın indüksiyonu ve promotionu sırasında, insanda prolaktin düzeylerinin ne olduğu bilinmemek-

tedir. tleri aşamalarda, artık automatizma kazanmış meme kanser hücreleri çoğalırlarken ve metastazlar meydana getirirlerken, prolaktin düzeyinin yüksek bulunmasına gerçekten ihtiyaç yoktur. Ancak İN VİT-RO denemelerinde Turkington (33), memenin bütün dokularının ve meme kanseri hücrelerinin gelişmesinde, prolaktinin gerçekten çok etkili rol oynadığını açık seçik göstermiştir.

Buraya kadar anlatılmış olanla, insanda meme kanserinin gelişmesi, ya da hatta indüksiyonu için hormonal birçok faktörün etkisi olduğu, ya da mutlaka gerekli olduğunu göstermekle birlikte, hormonlarla meme kanseri arasında, insanda kesin, kozatif ilişkinin hangi esaslara dayandığını gösteren bilgi henüz mevcut olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Schinzinger A: Uber carcinoma mammae, Zentr. Org. Ges. Chir. 29 :55, 1889.
2. Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the breast; suggestion for a new method of treatment with illustrative cases, Lancet, 2:104, 162, 1896.
3. Bacigaludo G and K Schubert: Some Aspects of estrogen metabolism in cases of human mammary neoplasia, Eur. J. Cancer, 2 : 75, 1966.
4. Adams JB and MS Wong: A correlation between urinary steroid metabolites and pathways of steroidogenesis in human breast tumor tissue, Lancet :2, 1163, 1968.
5. Parson WH and EF McCallie: The role of estrogenic substances in the production of malignant mammary lesion, Surgery, 9 : 78, 1941.
6. Wagoner CM: Carcinoma of the premenopausal breast; endocrine influence suggested clinically in 31 cases, Ann. Surg., 127 : 125-6, 1948.
7. Herbst AL, et al.: Adenocarcinoma of the vagina, N. Engl. Med., 284 :878, 1971.
8. Greenwald P, et al.: Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic estrogens, J. N. Engl. Med., 285 :390, 1971.
9. Hertz R: The problem of possible effects of oral contraceptives on cancer of the breast, Cancer, 24 : 140, 1969.
10. Burch JC and B Byrd Jr: Effect of long-term administration of estrogen on the occurrence of mammary cancer in women, Ann. Surg., 174 : 414, 1971.
11. Howard R and W Grosjean: Bilateral mammary carcinoma in the male coincident with prolonged stilbesterol therapy, Surgery, 25 : 300, 1949.
12. McClure JA: Male breast carcinoma and estrogen therapy, JAMA, 146 : 1608, 1951.
13. Symmers WC: Carcinoma of the breast in transsexual Individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary sex characteristics, Brit. Med. J., 2 :83, 1968.
14. Kennedy BJ: Fluoxymesterone therapy in advanced breast cancer, N. Engl. J. Med., 259 :673, 1958.
15. Eisenfeld AJ, et al.: Effect of steroid hormones, ovariectomy estrogen pretreatment, sex and immaturity on the distribution of 3H-estradiol, Endocrinology, 79:38, 1966.
16. Hirayama T and EL Wynder: A study of the epidemiology of cancer of the breast. -II, the influence of hysterectomy, Cancer, 15 :28, 1962.
17. McMahon B, et al.: Age at first birth and breast cancer risk, Bull. W.H.O., 43 : 209, 1970.
18. Wotiz 1111, et al.: The regulatory role of estradiol in the proliferative action of estradiol, In: Prognostic factors in breast cancer, Ed. by APM Forest, William and Wilkins Co., 1968.
19. Lemon 11M: Abnormal estrogen metabolism and tissue estrogen receptor protein in breast cancer, Cancer, 25 : 423, 1970.
20. Shubik P and JI. Hartwell: Survey compounds which have been tested for carcinogenic activity, Nat. Cancer Inst. Washington, Monograph No. 6, 1957.
21. Lemon 11, II Woltiz, L Parson. Reduced estradiol excretion in patients with breast cancer prior to endocrine therapy, JAMA, 196 : 1128, 1966.
22. Barlow J and C Logan: Estrogen secretion, biosynthesis and metabolism; their relationship to the menstrual cycle, Steroids, 7 : 309, 1966.
23. Marmorsten J, et al.. II. Urinary excretion of estron-estradiol and estriol by patients with breast cancer and benign breast disease, Am. J. Obstet. Gynec. 92 :460, 1965.
24. Wotiz 11, et al.: The regulatory role of estriol in the proliferative action of estradiol, In: Prognostic factors in breast cancer, Ed. by A.P.M. Forest and Kunkler Baltimore, William and Wilkins Co.
25. McMahon B, et al.. Estrogen profiles of Asian and North American women, Lancet, 2 :900, 1971.
26. Lemer J and R Hilf: Biological activities of steroids and their relationship to breast cancer therapy, Ed. by Segalof, Meyer and de Bakcy, Baltimore: William and Wilkins Co., 1967.
27. Cooperative Breast Cancer Group: Results of studies of the cooperative breast cancer group 1961-1963, Cancer Chemoth. Rep., Suppl. 1, 41 : 1, 1964.
28. Huggins C, et al.: Rapid induction of mammary carcinoma in the rat and the influence of hormones on the tumors. Exp. Med., 109 :25, 1959.
29. Dinçtürk C: Yayınlanmamış gözlemler.
30. Bogardus GM and JW Finley: Breast cancer and thyroid disease, Surgery 49 :461, 1961.

31. Tahvalker PK, J Meites and H Mizuno: Mammary tumor induction by estrogen or anterior pituitary in ovariectomised rats given 7,12-dimethyl 1,2-benzanthracene Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 116 :531, 1964.
32. Lewis R: Gut bacteria and etiology of breast cancer, Lancet, 2 :822,1971.
- 33 - Dinçtürk C: Meme kanserinde endokrin ilişkiler, Arık. Numune Hst. Bült. 16 :291, 1975.