

MEME KANSERİNDE HORMONLARIN ROLÜ

Handan Karaoğuz*

Fikri İçli**

Yapılan çeşitli çalışmalarda endokrin faktörlerin insan meme kanseri gelişmesinde olayı başlatan ya da gelişmesini destekleyen bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (12,34,38). Özellikle östrojen ve prolaktin (PRL) düzeylerindeki artışın bu konuda önemli bir etken olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Buna göre, meme kanseri riski esas olarak meme epitelinin östrojen ve PRL'e maruziyet süresi ve sıklığına bağlıdır (7,34). Etyolojide rolü olabileceği ileri sürülen over-hipofiz aksındaki hormonlar mutajenik değildir. Etkilerini iyonize radyasyonda olduğu gibi DNA harabiyetine yol açarak değil, ana ve ara hücrelerin proliferasyon, atrofi ya da differansiyasyon hızlarını etkileyerek yapmaktadır (34).

Bu çalışmanın amacı, kendi hasta popülasyonumuzda çeşitli hormonlar, ki bunlar : Estradiol (E₂), Progesteron (P), PRL, Triiodotiroinin (T₃), Tiroksin (T₄), Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH), Human Growth Hormon (hGH) ile meme kanserinde bir tümör belirleyici olduğu ileri sürülen Beta-HCG düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi ve meme kanserli hasta grubunda PRL ve beta-HCG düzeylerinin hastalığın aktivitesiyle ilişkisinin ortaya konmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 32 meme kanserli kadın ile 32 sağlıklı kadın alınmıştır. Her iki gruptaki kadınlar yaş ve menstruel durumlarına göre premenapozal ve postmenapozal olarak ayrılmıştır. Bakılan hormonlardan bazılarının menstruel durumdan etkilenmeleri nedeniyle karşılaştırmayı daha sağlıklı yapabilmek amacıyla hasta ve kontrol gruplarının

* A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi Tıbbi Onkoloji B.D. Araş. Görevlisi.

** A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

NOT : İstanbul VIII. Ulusal Kanser Kongresinde (15 - 19 Mayıs 1989) tebliğ edilmiştir.

seçiminde bu durum göz önüne alınmıştır. Menstruel durumun değerlendirilmesinde : Halen düzenli adet görenler ile adet düzensizliği mevcut olup 50 yaşın altında bulunanlar premenapozal, iki yıldır hiç adet görmeyenler (spontan menapoz ve bilateral histerosalpingooferektomi uygulananlar) ile iki yıldan az zamandır adet düzensizliği bulunup 51 yaşın üzerinde olanlar postmenapozal olarak kabul edilmiştir. Premenapozal gruptaki 20 hasta (bunlardan 17'i folliküler fazdaydı) ile 19 kontrolün (bunların da 11'i folliküler fazdaydı) yaş ortalamaları 40 yaş civarında olup, postmenapozal gruptaki 12 hastanın yaş ortalaması 54 yaş ve 13 kontrolün yaş ortalaması 51 yaşdır (Tablo 1).

Tablo 1 : Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

	PREMENAPOZAL			POSTMENAPOZAL		
	Sayı	Ort. Yaş	Yaş Dağılımı	Sayı	Ort. Yaş	Yaş Dağılımı
Hasta	20	40.35	31 - 50 y	12	54.167	44 - 65 y
Kontrol	19	40.474	26 - 48 y	13	51	46 - 60 y

PRL ve hGH düzeylerinin stresten etkilenmeleri nedeniyle hastalardan 23'üne bir psikiyatri uzmanı tarafından psikiyatrik değerlendirme yapıldı.

Meme kanserinin aktivitesinin değerlendirilmesinde : lokal nüks ya da uzak metastazı bulunanlar aktif, nüks ya da metastazı bulunmayanlar ile sadece aynı tarafta aksiller lenf bezi tutulumu olanlar ise inaktif olarak ele alındı.

Kan örnekleri bir kez ve saat 08 - 11 arasında, 10 cc venöz kan olarak alındı. Serumlar -20°C'de saklandı. Hormon düzeyleri, A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi Merkez RİA Laboratuvarında Radioimmünassay yöntemiyle çalışılarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede Khi-kare, Fisher kesin Khi-kare ve yüzdeler arası fark kontrol T-testi yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

Meme kanserinde çeşitli hormonların rolünü araştırmak amacı ile yaptığımız bu çalışmada E₂, Progesteron ve PRL ile ilgili sonuçlar Tablo II'de gösterilmiştir. Premenapozal folliküler fazdaki ortalama E₂ düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında normal sınırlar içerisinde olup bu değerlerin istatistiksel olarak yapılan karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (P>0.05). Premenapozal luteal fazda

Tablo II : Menstruel durumlarına göre hasta ve kontrol gruplarındaki Estradiol (E₂), Progesteron (P) ve Prolaktin (PRL) düzeylerinin karşılaştırılması

	Menstruel Durum (birim)	HASTA		KONTROL		P
		S ^x	ORT ± SE (Dağılım)	S ^x	ORT ± SE (Dağılım)	
E ₂	Premenapozal Folliküler Faz (pg/ml) ^{**}	17	44.23 ± 12 (11.3-204.0)	11	46.47 ± 8.22 (13.2-90)	>0.05
	Postmenapoz (pg/ml) ^{***}	12	19.22 ± 1.63 (8.0-26.8)	13	17.08 ± 3.55 (5.3-55.0)	>0.05
P	Premenapozal Folliküler Faz (ng/ml) ^{****}	17	0.69 ± 0.11 (0.16-1.7)	11	1.90 ± 0.56 (0.28-5.0)	<0.05
	Postmenapoz (ng/ml) ^{*****}	12	0.43 ± 0.08 (0.1 - 1.1)	13	1.44 ± 0.76 (0.2 - 10.5)	>0.05
PRL	Premenapoz (ng/ml) ^{*****}	20	8.76 ± 1.63 (3.72-29.58)	19	5.87 ± 1.16 (0.05-15.4)	>0.05
	Postmenapoz (ng/ml) ^{*****}	12	11.11 ± 4.15 (2.49-54.21)	13	2.54 ± 0.86 (0.02-8.98)	<0.05

* S : Sayı (kısaltma)

** Normal değer : 30-50 pg/ml

*** » » : 20-55 pg/ml

**** » » : 0.2-1 ng/ml

***** » » : 0.2-2 ng/ml

***** » » : <15 ng/ml

***** » » : <14 ng/ml

yeterli sayıda hasta ve kontrol bulunmadığından karşılaştırma yapılamadı. Postmenapozal gruptaki ortalama E₂ düzeyleri hasta ve kontrollerde normalin hafifçe altında olup, istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Premenapozal folliküler fazdaki hastaların ortalama Progesteron düzeyi kontrollere oranla belirgin olarak düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0.05). Yeterli sayıda hasta ve kontrol bulunmadığından luteal fazdaki P düzeyi karşılaştırılması yapılamadı. Postmenapozal gruptaki hastaların ortalama Progesteron dü-

zeyinin kontrollere oranla daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Premenapozal gruptaki ortalama PRL düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubunda hafifçe daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$). Buna karşılık, postmenapozal gruptaki ortalama PRL düzeyleri, yine normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubunda belirgin olarak (kontrollerin yaklaşık 4.3 misli) yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Hasta grubundaki PRL düzeylerini irdelemek amacıyla yaptığımız incelemede : Psikiyatrik muayenesi yapılan 23 hastadan 22'sinde stres faktörü saptanmasına karşılık, sadece 3 kişide PRL yüksek bulundu. Sadece 1 kişide Galaktore anamnezi mevcut olup, halen tedavi almıyordu ve PRL düzeyi normal bulundu. Uygulanan tedaviler ile PRL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde : son 6 aydır hiçbir tedavi almayan 9 hastanın 1'inde, Cyclophosphamide -Methotrexate-5-Fluorouracil -Prednisolone (CMFP) kombinasyonunu alan 13 hastanın 2'sinde, 5-Fluorouracil (5-FU) içeren diğer kombinasyonları alan 4 hastanın 2'sinde ve Mitoxantrone (Novantrone) uygulanan 2 hastadan 1'inde PRL düzeyleri yüksek bulundu. Orimeten kullanan 2 hastanın PRL düzeyleri normaldi.

Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesiyle PRL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde (Tablo III) : aktif olan gruptaki PRL yüksekliği daha fazla olmasına rağmen, aktif ve inaktif durumdaki meme kanserli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo III : Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesine göre PRL değerlerinin dağılımı ($p > 0.05$)

PRL	Aktif		İnaktif	
	Sayı	%	Sayı	%
Normal	14	73.7	12	92.3
Yüksek	5	26.3	1	7.7
Toplam	19	100	13	100

Hormonların menstruel durumla ilişkili olmayan ve ikinci grubunu oluşturan T₃, T₄, TSH, hGH ve beta-HCG ile ilgili bulgularımız Tablo IV'de gösterilmiştir. Ortalama T₃ ve TSH düzeyleri hasta ve

Tablo IV : Hasta ve kontrol gruplarında Triiodotironin (T₃), Tiroksin (T₄), Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH), Human Growth Hormon (hGH), ve Tümör Belirleyici Olan Beta-HCG Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	HASTA		KONTROL		P
	Sayı	ORT ± SE (Dağılım)	Sayı	ORT ± SE (Dağılım)	
T ₃ [*] (ng/ml)	32	1.19 ± 0.04 (0.55-1.8)	32	1.39 ± 0.23 (0.31-2.6)	>0.05
T ₄ ^{**} (µg/dl)	32	6.45 ± 0.18 (4.5-9.4)	32	7.73 ± 0.5 (4.6-12.8)	<0.05
TSH ^{***} (µIU/ml)	32	1.9 ± 0.22 (0.2-6.0)	32	1.87 ± 0.36 (0.8-6.2)	>0.05
hGH ^{****} (ng/ml)	32	3.10 ± 0.65 (0.0-15.0)	31	1.41 ± 0.26 (0.2-6.3)	<0.05
Beta-HCG ^{*****} (µIU/ml)	27	2.31 ± 0.58 (0.001-14.9)	31	2.80 ± 0.66 (0.001-19.5)	>0.05

* Normal değer : 0.55-2.5 ng/ml

** » » : 4.5-12 µg/dl

*** » » : 1.0-6.0 µIU/ml

**** » » : 0.0-6.5 ng/ml

***** » » : 0.0-5.0 µIU/ml

kontrol gruplarında yaklaşık aynı düzeylerde olup, istatistiksel olarak değerlendirilmelerinde de farklılık saptanmadı (p>0.05).

Ortalama T₄ düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubunda daha düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0.05).

Ortalama hGH düzeyi hasta grubunda belirgin olarak yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p<0.05). Human GH düzeyleri hastaların % 12.5'inde (4/32) yüksek iken, kontrol-lerin hepsinde normal sınırlardaydı (Tablo V). Growth Hormon düzeyleri, aynı PRL gibi psikolojik faktörlerden etkilenebilmektedir (29). Bu nedenle hasta grubundaki hGH düzeylerinin, stres faktörü ve PRL düzeyleri ile olan ilişkisini inceledik. Psikiyatrik muayene ile stres

faktörü saptanan 22 hastadan sadece 3'ünde hGH düzeyleri yüksekti ve bunların PRL düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Ciddi psikolojik sorunları olan ve PRL yüksekliği saptanan diğer 3 hastada ise hGH düzeyleri normal sınırlardaydı. Sadece bir hastada hem PRL, hem de hGH düzeyleri yüksek bulundu. Ancak bu hastanın psikiyatrik değerlendirilmesi yapılamamıştı.

Bir tümör belirleyici olan beta-HCG'in ortalama düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$). (Tablo IV). Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesiyle beta-HCG düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesinde, inaktif durumdaki hastalarda daha fazla oranda yüksek değerler saptandı. İstatistiksel olarak ise anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VI).

Tablo V : Hasta ve kontrol gruplarında hGH düzeylerinin karşılaştırılması

hGH	Aktif		İnaktif	
	Sayı	%	Sayı	%
Normal	28	87.5	31	100
Yüksek	4	12.5	0	0
Toplam	32	100	31	100

Tablo VI : Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesine göre Beta-HCG değerlerinin dağılımı ($p > 0.05$)

Beta-HCG	Aktif		İnaktif	
	Sayı	%	Sayı	%
Normal	14	93.3	10	83.3
Yüksek	1	6.7	2	16.7
Toplam	15	100	12	100

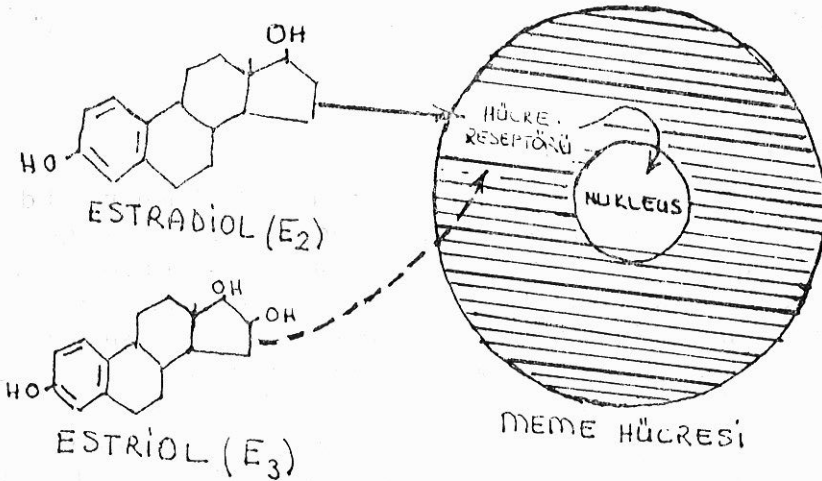
TARTIŞMA

Çalışmamızın ilk grubunu oluşturan E₂, Progesteron ve PRL konusunda yapılan bazı çalışmalarda bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mc Fadyen ve arkadaşları (1976), postmenapozal meme kanserli hastalarda E₂ ve PRL düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir (20). Hill ve arkadaşları (1977), premenapozal meme kanserli batılı kadınlarda plazma E₂ düzeylerinin normallere göre farklı

olmadığını, buna karşılık Japon kadınlarında E_2 düzeylerinin normal-
lere göre düşük olduğunu bildirmişlerdir (8). Bulbrook ve arkadaşları
(1978), premenapozal grupta folliküler fazda E_2 ve Progesteron dü-
zeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu, luteal fazda ve
postmenapozal grupta E_2 ve Progesteronun normallere göre farklılık
göstermediğini saptamışlardır. Wysowski ve arkadaşları (1987), bir
çalışmalarında premenapozal folliküler ve luteal faz grupları ile
postmenapozal gruptaki meme kanserli hastalarda E_2 ve Progesteron
düzeylerinin normallerden farklı olmadığını bildirmişlerdir (38).

Hormonların etki mekanizmalarını açıklayabilmek amacıyla ba-
zı hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlardan birisi, ilk olarak 1969 yılın-
da Lemon tarafından ortaya atılan ve daha sonra Cole ve Mac Mahon
tarafından (1969) modifiye edilen «Estriol Hipotezi» dir (Şekil 1) (11,
38). Buna göre Estriol (E_3), meme dokusundaki bağlanma yerlerinde
 E_2 ile etkin rekabetçiye girer. Estriolün, Estron (E_1) ve Estradiole
oranının düşük olması meme kanseri riskini artırmaktadır (11,18,26).
Bu görüş, yapılan diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu arada, sı-
çanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, diğer östrojenler gibi E_3 'ün
de karsinojenik olabileceği ileri sürülmüştür (12).

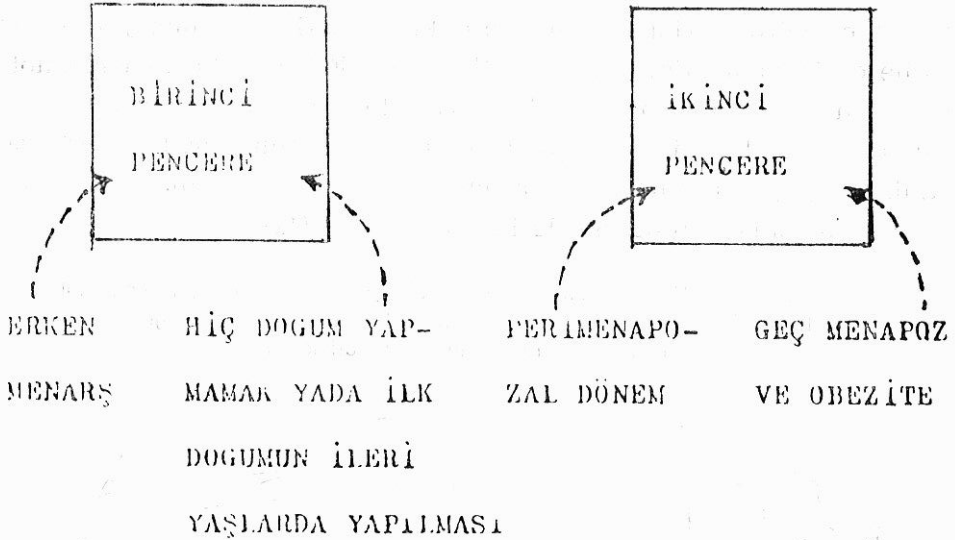
Şekil 1 : «Estriol Hipotezi»nin şematik olarak açıklanması. Buna göre Estradiol
ve Estriol hücredeki bağlanma yerlerinde etkin bir rekabetçiye girerek
meme kanseri gelişme şansını etkilerler.



Vermeulen ve Santen'in meme kanserli dokudaki E₂ düzeyleri ile ilgili olarak yaptıkları çalışmalarda, meme dokusundaki Estradiolün plazmadaki Estradiole oranının oldukça yüksek (11-12 misli) olduğu gösterilmiştir (3).

Bir diğer hipotez Korenman tarafından 1980 yılında ortaya atılan «Östrojen Pencere Hiyotezi» dir (Şekil 2) (6,13,22,34). Bu hipoteze göre : östrojen aktivitesinin tek başına olduğu puberte ve menarştan hemen sonraki dönem ile perimenapozal dönem östrojen pencereleri olarak yorumlanmaktadır. Erken menarş ilk pencerenin erken açılması olup, hiç doğum yapmamak ya da ilk doğumun ileri yaşta yapıl-

Şekil 2 : Korenman'ın Östrojen Pencere Hiyotezinin şematik olarak gösterilmesi.



ması bu pencerenin geç kapanmasına yol açar. Perimenapozal dönem ikinci pencerenin açık olması olup, geç menapoz ve obezite gibi diğer faktörler bu pencerenin açık kalma süresini uzatır. Çevredeki karsinogenlere maruz kalma süresi ne kadar uzarsa meme kanseri riski de o kadar artmaktadır. Korenman'ın hipotezine göre normal östrojen stimülasyonu ve progesteron sekresyonunun azalması ile karakterize luteal yetersizlik meme kanserinin asıl epidemiyolojik özelliklerini açıklayabilir. Bu hipotezin altında yatan düşünceye göre progesteron meme epiteli üzerine bir anti-östrojen olarak etki etmektedir (6). Bizim çalışmamızda östrojen düzeylerinin belirgin bir farklılık göster-

memesine rağmen, progesteron düzeylerinin özellikle premenapozal grupta anlamlı olarak düşük bulunması Korenman'ın hipotezini desteklemektedir. Progesteronun düşük olması, östrojen hakimiyetine ve böylece de meme kanseri gelişmesine yol açmaktadır.

Cowan ve arkadaşları (1981) ile Gonzales (1983), anovulatuvar siklusların meme kanserini 1.5-5.4 misli oranında arttırdığını bildirmişlerdir (34). Buna karşılık meme dokusundaki mitotik aktivitenin luteal fazda pik yapması nedeniyle progesteronun meme kanseri riskinin artmasında önemli bir faktör olabileceği de ileri sürülmüş ve bu görüşü destekleyen çalışmalar bildirilmiştir (6,26).

Prolaktinin hayvan deneylerinde meme kanserine yol açtığı kesin olarak gösterilmiş olmakla birlikte, insanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bu çelişkili sonuçların en önemli nedenleri : prolaktinin günlük salınımının fluktüasyonlar göstermesi, fizik ve mental stresler ile kullanılan bazı ilaçların, alkol ve yağlı diyetin PRL düzeylerini etkilemesidir (12,25,32). Prolaktin meme dokusunun gelişme ve fonksiyonunu başlıca etkileyen hormon olup (12), östrojenle birlikte meme epitelini direkt olarak etkiler (26). Meme kanseri gelişen kadınlarda daha önceleri intermitten olarak PRL düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (16). Radiomünassay yöntemiyle ölçülen PRL düzeylerinin, prolaktinin heterojen yapısı nedeniyle, biolojik aktivitesini tam olarak yansıtmadığı da ileri sürülmüştür. Love ve Rose (1985), bir çalışmalarında, ailevi meme kanseri hikayesi olan sekiz kadında bioaktif PRL düzeylerinin, RIA ile ölçülen değerlere göre 15 misli arttığını bildirmişlerdir (15).

Bu çalışmamızda, postmenapozal meme kanserli kadınlarda PRL düzeylerinin yükseldiğini saptadık. Aynı şekilde : Rolandi ve arkadaşları (1974) (27), Hill ve arkadaşları (1976) (7), Rose ve Pruitt (1981) (28) ve İçli (1988) (10) de postmenapozal meme kanserli hastalarda PRL düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşılık, bazı çalışmalarda premenapozal meme kanserli hastalarda ve bunların birinci dereceden akrabalarında PRL düzeyleri yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda ise gerek premenapozal gerekse postmenapozal gruplarda normallerden farklı sonuçlar saptanmamıştır (2,7,14,17,25,27,34).

Yapılan bazı çalışmalarda kemoterapötik ilaçların hormon düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Kuo ve arkadaşları (1975), Methotrexate'in PRL düzeylerini düşürdüğünü (4), Dnistrian ve arkadaşları (1985), CMFP tedavisi alan premenapozal ve postmenapozal meme kanserli hastalarda ovarian ve adrenal supresyonlara bağlı östrojen ve androjen sekresyonlarının azaldığını (5) bildirmişlerdir. Meme kanserli hasta grubumuzda E₂ düzeylerinin beklenen yükseklikte çıkmaması, belki uygulanan kemoterapilerin etkisine bağlı olabilir. Ancak PRL düzeyleri üzerine kemoterapi ve stres faktörlerinin etkilerini elimizdeki veriler ile değerlendirmemiz zordur.

Sonuç olarak, prolaktinin özellikle postmenapozal grup için anlamlı olmakla birlikte, pre ve postmenapozal meme kanserleri hastalarımız için önemli bir hormon olduğunu belirtebiliriz. Buna karşılık, meme kanseri aktivitesiyle PRL ilişkisinde, aktif olan grupta PRL yüksekliği daha fazla olmasına karşılık, muhtemelen gruplara düşen hasta sayısının azlığından ötürü, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p > 0.05).

Diğer hormonlar gibi tiroid hormonlarının da meme kanseri patogenezindeki rolleri henüz açıklık kazanmamıştır. Tiroid hormonlarının meme dokusunda östrojenlerin proliferatif etkilerini antagonize ettiği ileri sürülmüştür (21,37). Hipertiroidizmin, seks steroidlerinin globuline bağlanmasını arttırarak meme dokusunda östrojen aktivitesini düşürme yoluyla ya da E₁ ve E₂'ün zayıf östrojenlere dönüşümünü arttırarak meme kanseri gelişiminde koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (37). Buna karşılık belirgin ya da subklinik hipotiroidide meme epitelinin östrojenler, PRL ve karsinojenlere hassasiyetinin arttığı ileri sürülmüştür (12,21,37).

Ayrıca, hipotiroidide yükselen kolesterol düzeylerinin de meme kanseri gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (37). Epidemiyolojik çalışmalarda, endemik guatr bölgelerinde meme kanseri insidans ve mortalitesinin daha yüksek olduğu (9,21,33), çeşitli tiroid hastalıklarına meme kanserli hastalarda daha sık oranda rastlandığı ileri sürülmüştür (1,9,21,33). Bizim bir çalışmamızda meme kanserli hastalarımızda % 36 (28/78) oranında tiroid hastalığı (diffüz ya da nodüler guatr) bulunduğunu, kontrol grubunda ise % 14 (10/73) oranında olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık (p < 0.01).

Bu çalışmada, hasta grubunda ortalama T₃, T₄ ve TSH düzeyleri normal sınırlar içerisinde olup, T₄ düzeyi kontrollere oranla hafifçe düşüktür. TSH normal sınırlarda olduğundan subklinik de olsa hipotiroidi durumu söz konusu değildir. Bu nedenle tiroid hormonlarının tek başına değil de, tiroid hastalıkları ve östrojen ile PRL gibi diğer hormonlarla birlikte meme kanseri etyopatogenezinde etkili olabileceğini belirtebiliriz.

Growth Hormon konusundaki çalışmalar daha çok hayvan deneyleri ve hücre düzeyindeki çalışmalar şeklindedir. İnsan meme kanserindeki etkileri konusunda yapılmış fazla bir çalışma yoktur. Doku kültüründe yapılan bir çalışmada, farmakolojik düzeylerdeki hGH'un meme kanseri hücrelerinin çoğalmasında belirgin bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (19). Meme tümöründe laktojenik reseptörlerin aktivasyonu hGH sekresyonunda artışa yol açabilir (15). Murphy ve arkadaşları (1984), doku kültürlerinde hGH ve prolaktinin laktojenik reseptöre bağlanmak üzere kompetisyona girdiklerini ve growth hormonun, laktojenik reseptörün downregulasyonunu sağlamada daha etkili olduğunu, bu nedenle de meme kanserinin patogenezi, gelişmesi ve metastaz yapmasında önemli olabileceğini bildirmişlerdir (23,24). Benzer görüşleri Shiu ve Paterson (1984) da ileri sürmüşlerdir (23). Emerman ve arkadaşları (1985), 42 meme kanserli hastanın % 40'ında hGH düzeylerinin arttığını ve PRL reseptörlerine bağlandığını göstermişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da 32 hastanın % 12.5'inde (4/32) normalden yüksek hGH düzeyleri saptadık. Buna karşılık kontrollerin hepsinde hGH düzeyleri normaldi. İçli (1988), meme kanserlileri de içeren bir grup kanserli hastada bazal GH düzeylerinin normal olmasına karşılık, TRH stimülasyon testi yapılan ve dördü meme kanserli olan hastalardan, makroskopik tümör bulguları olan üçünde GH yanıtının arttığını bildirmiştir (10).

Prolaktin gibi growth hormon düzeylerinin de psikolojik faktörlerden etkilendiği yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Ancak strese maruz kalan kişilerde öncelikle Kortizol ve Katekolamin düzeylerinde artış görülürken, hGH ve PRL yanıtları; hem bireysel farklılıklar göstermekte, hem de kortizol ve katekolaminlere göre daha fazla uyarı gerektirmektedir. Ayrıca hGH ve PRL'in epizodik olarak sekrete edilmeleri strese verilen yanıtı değerlendirmeyi güçleştir-

mektedir (29). Bizim çalışmamızda, psikiyatrik değerlendirme yapılan hastalarda stres faktörü ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar % 96 (22/23) oranında saptanmasına rağmen PRL ve hGH yüksekliklerinin farklı kişilerde saptanmış olması, bu hormonlardaki yüksekliklerin sadece stres faktörü ile açıklanabilmesini güçleştirmektedir.

Growth hormon ile ilgili bulgularımız, diğer çalışmalarla birlikte ele alındığında, hGH'un meme kanseri etyopatogenezinde önemli bir hormon olduğunu düşündürmektedir. Daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu durum daha da belirginlik kazanacaktır.

Son olarak, bir tümör belirleyici olarak kabul edilen beta-HCG (human chorionic gonadotrophin)'den bahsetmek istiyoruz. Yapılan çeşitli çalışmalarda, meme kanserli hastaların % 9-13'ünde HCG düzeylerinin yükseldiği (30,31,35,36) ve bir çalışmada da beta-HCG'in meme kanserli hastalarda % 17 oranında yüksek bulunduğu bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda % 11.1 oranında yüksek beta-HCG düzeyleri saptadık. Ancak sağlıklı olan ve gebeliği bulunmayan kontrol grubunda da % 9.7 oranında bir yükselme saptadık. İstatistiksel olarak da anlamlı farklılık saptanmadığı için ($p > 0.05$), bu yükseklikler anlamlı kabul edilmedi. Hastalığın aktivitesine göre yapılan karşılaştırmada, beklenenin tersine inaktif grupta beta-HCG düzeyleri daha yüksek bulundu (% 6.7'e karşılık % 16.7). Bu nedenle beta-HCG'in bizim hasta grubumuz için, gerek meme kanserinin varlığı gerekse aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir tümör belirleyici olmadığını belirtebiliriz.

Sonuç olarak : çalışmamızın ışığı altında meme kanserinin etyopatogenezinde östrojen, progesteron, PRL ve hGH'un oldukça önemli hormonlar olduğunu kabul ediyoruz. Buna göre, meme kanseri tedavisinde, E_2 , PRL ve hGH düzeylerini düşürmeye ve progesteron düzeylerini yükseltmeye yönelik tedavi yöntemlerinin prospektif olarak araştırılması düşünülebilir .

ÖZET

Meme kanserinin gelişmesinde endokrin faktörlerin rolü tartışmalıdır. Bu çalışmada meme kanserli hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırmalı olarak E_2 , Progesteron, PRL, T_3 , T_4 , TSH, hGH ve tümör belirleyici olarak beta-HCG düzeyleri incelenmiştir. Sonuç

olarak; postmenapozal grupta PRL, premenapozal folliküler fazda progesteron ile T₄ ve hGH düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırılmalarında anlamlı farklılıklar ($p < 0.05$) saptanırken, premenapozal grupta PRL, pre ve postmenapozal E₂, postmenapozal progesteron ile T₃, TSH ve beta-HCG düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca hasta grubunda PRL ve beta-HCG düzeylerinde hastalığın aktivitesine göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

SUMMARY

The role of hormones in breast cancer

The role of endocrine factors in breast cancer development is not clear. In this study, we examined the comparative levels of E₂, Progesterone, PRL, T₃, T₄, TSH, hGH and beta-HCG as a tumor marker, in breast cancer patients and in a healthy control group. Higher serum PRL levels were discovered in postmenopausal patients when compared to the control group ($p < 0.05$). Likewise, in premenopausal patients, Progesterone levels at follicular phase and T₄ and hGH levels were significantly different than the control group ($p < 0.05$). However, E₂ levels at pre and postmenopausal patients, P levels in postmenopausal patients, T₃, TSH and Beta-HCG levels were similar to those of the control group. Furthermore, the PRL and Beta-HCG levels failed to show a correlation with the disease activity.

KAYNAKLAR

1. Backwinkel K Jackson AS : Some features of breast cancer and thyroid deficiency. *Cancer* : 1174 - 1176, 1964.
2. Boyns AR Cole EN Griffiths K et al : Plasma Prolactin in breast cancer. *Europ J Cancer* 9 : 99-102, 1973.
3. Bulbrook, RD : Endocrine aspects of breast and prostatic cancer : an overview. *Cancer Surveys* 5 : 435-445, 1986.

4. Di Renzo GF Schettini G and Preziosi P : Effects of some antineoplastic agents on plasma levels of corticosterone, prolactin and thyroid stimulating hormone. Arch Int Pharmacodyn 230 : 324-329, 1977.
5. Dnistrian AM Greenberg EJ Dillon HJ et al : Chemohormonal therapy and endocrine function in breast cancer patients. Cancer 56 : 63-70, 1985.
6. Henderson BE Ross RK et al : Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk?. Cancer 56 : 1206-1208, 1985.
7. Henderson BE Ross RK Pike MC Casagrande JT : Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Research 42 : 3232-3239, 1982.
8. Hill P Chan P et al : Diet and endocrine-related cancer. Cancer 39 : 1820-1826, 1977.
9. Humphrey LJ and Swerdlow M : The relationship of breast disease to thyroid disease. Cancer : 1170-1173, 1964.
10. İçli F : Kanserli hastalarda prolaktin. Ankara Tıp Bülteni 10 : 77-92, 1988.
11. Jones LA Ota DM et al : Bioavailability of estradiol as a marker for breast cancer risk assessment. Cancer Res 47 : 5224-5229, 1987.
12. Kirschner MA : The role of hormones in the etiology of human breast cancer. Cancer 39 : 2716-2726, 1971.
13. Korenman SG : The endocrinology of breast cancer. Cancer 46 (4 suppl) : 874-878, 1980.
14. Kwa HG De Jong-Bakker M Engelsman E Cleton FJ : Plasma prolactin in human breast cancer. Lancet : 433-434, 1974.
15. L'Hermite M L'Hermite-Daleriaux M : Prolactin and breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 24 : 955-958, 1988.
16. Lipsett MB : Hormones, medications and cancer .Cancer 51 (12 suppl) : 2424-2429, 1983.
17. Lynch HT Harris RE et al : Endocrine profile in a patient with familial breast cancer : a case-control study. Cancer 44 : 1860-1869, 1979.
18. Mac Mahon B Cole P and Brown J : Etiology of human breast cancer : a review. J Natl Cancer Inst 50 : 21-42, 1973.

19. Malarkey WB Kennedy M Allred LE Milo G : Physiological concentrations of prolactin can promote the growth of human breast tumor cells in culture. *J Clin Endoc Metab* 56 : 673-677, 1983.
20. Mc Fadyen, TJ Forrest APM et al : Circulating hormone concentrations in women with breast cancer. *Lancet* : 1100-1102, 1976.
21. Mitra T Hayward JL : Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in breast cancer. *Lancet* : 885-888, 1974.
22. Modan B : Epidemiology of breast cancer. *Israel J Med Sci* 17 : 804-809, 1981.
23. Murphy LJ Murphy LC et al : Modulation of lactogenic receptors by progestins in cultured human breast cancer cells. *J Clin Endoc Metab* 62 : 280-287, 1986.
24. Murphy LJ Vrhovsek E Sutherland RL Lazarus L : Growth hormone binding to cultured human breast cancer cells. *J Clin Endoc Metab* 58 : 149-156, 1984.
25. Nagasawa H : Prolactin and human breast cancer : a review *Eur J Cancer* 15 : 267-279, 1979.
26. Pike MC and Ross RK : Breast cancer. *Brit Med Bull* 40 : 351-354, 1984.
27. Rolandi E Barreca T et al : Plasma prolactin in breast cancer. *Lancet* 845-846, 1974.
28. Rose DP Pruitt BT : Plasma prolactin levels in patients with breast cancer. *Cancer* 48 : 2687-2791, 1981.
29. Rose Robert M : Psychoendocrinology. *Williams Textbook of Endocrinology*, seventh edition : 653-681, 1985.
30. Sheth NA Suraiya JN Ranadive KJ Sheth AR : Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by human breast tumors. *Br J Cancer* 30 : 566-570, 1974.
31. Sheth NA Suraiya JN Sheth AR Ranadive KJ Jussawalla DJ : Ectopic production of human placental lactogen by human breast tumours. *Cancer* 39 : 1693-1699, 1977.
32. Smithline F Sherman L Kolodny HD : Prolactin and breast carcinoma *New Eng J Med* 292 : 784-791, 1975.
33. Stadel BV : Dietary iodine and risk of breast, endometrial and ovarian cancer. *Lancet* : 890-891, 1976.

34. Thomas DB : Do hormones cause breast cancer . Cancer 53 : 595-604, 1984.
35. Tormey DC Waalkes TP Simon RM : Biological markers in breast carcinoma, Clinical correlations with human chorionic gonadotrophin. Cancer 39 : 2391,2396, 1977.
36. Tormey DC Waalkes TP et al : Biological markers in breast carcinoma, incidence of abnormalities of CEA, HCG, Three polyamines and three minor nucleosides. Cancer 35 : 1095-1100, 1975.
37. Vorherr H : Thyroid function in benign and malignant breast disease. Eur J Cancer Clin Oncol 23 : 255-257, 1987.
38. Wysowski DK Comstock GW Belsing KJ Jau HL : Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. Am J Epid 125 : 791-799, 1987.