

Menopoz ve Meme

Meme, yenidoğan beslenmesinin kaynağı ve cinsel ilişkide önemi olan endokrin bir organdır. Fakat bazı kadınlarda ağrı ve huzursuzluk kaynağı olabilir. Kadınlardaki en sık kanser meme kanseri olduğundan HRT'nin memede ve mammografide yol açtığı değişiklikleri bilmek çok önemlidir.

Hormon replasman tedavisi (HRT) menopoz şikayetleri için, ve esas olarak osteoporoz ve kardiovasküler hastalıklar gibi östrojen eksikliğinin uzun vadeli risklerine karşı sık kullanılan bir tedavidir. Önemli bir yan etkisi karşılanmamış östrojen verildiğinde endometrium kanser riskini artırmıştır. Fakat HRT'nin meme kanseri riski üzerine olan etkisi tartışmalıdır.

Mammografi, bugün özellikle meme kanseri tanısında "altın standart"ı oluşturmaktadır. Palpabil olmayan meme kanseri tanısında objektif tek tanı yöntemi mammografidir (1) ve palpabil olmasına en azından iki sene kala bu lezyonları saptayabilir (2,3). Diğer bir açıdan bakıldığında ise mammografi ile yapılan meme kanseri taraması tüm dünyada herkes tarafından yapılabilsöydi, meme kanserine bağlı mortalite %25-30 azalabilirdi(4).

EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

İnsan memesinin embriyolojik gelişimi uterus içi yaşamın 5. haftasında ektodermin kalınlaşmasıyla (meme hattı) başlar. Yedinci haftada bu çizgi aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanır ve önemli bir kısmı involüsyona uğrarken memenin normal yerleşimine uyan bölgede persiste eden kısımdan meme tomurcuğu oluşur. Sekizinci ve 12. haftalar arasında tomurcuk içi dal-

● **Doç. Dr. Tamer EREL**
● **Dr. Koray ELTER**
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak.,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
ABD

lanmalar sonucunda memede 15-25 lob meydana gelir. Aynı haftalarda mezenkimal hücreler de memenin düz kaslarına ve areola mammaya farklılaşır. Yirminci gebelik haftasına kadar olan meme gelişimi hormonal etkilerden bağımsızdır. Bu haftadan sonraki gelişmeler fetusun cinsiyeti, steroid hormonlar ve insan plasental laktogene (HPL) bağlıdır. Üçüncü trimesterde henüz taşlak halinde bulunan memeden süt kanalları (duktus lakiferi) gelişir. Gebeliğin son 8-10 haftasında ise yüksek düzeydeki steroid hormonlar lobuloalveolar farklılaşmanın yanı sıra bağ dokusunda, yağ dokusunda ve damarlanmada artışa neden olur (5,6).

Erişkin kadının memesi göğüs kafesinin her iki tarafında, genellikle 2. kostadan 6.-7. kostaya kadar inen küresel bir çıkıntıdır (7). Önemli bir kısmı pektoralis major kasının üzerine yerleşmişken bir kısmı da yanlarda ve aşağıda serratus anterior ve oblikus eksternus kasları üzerine yerleşmiştir. Üçgen şeklinde bir meme dokusu da ("Spence" in aksiller kuyruğu) yukarı ve dışa, aksillaya doğru uzanır, derin aksiller fasyayı da delerek aksillaya girer. Memenin ucunda 2-6 cm. çapındaki yuvarlak pigmente alana areola denir. Areola cildinde, içinde Montgomery bezlerini içeren çok sayıda küçük nodüller mevcuttur(7).

Meme başı etrafında dairesel olarak yerleşmiş 15-20 lobun herbi-

rinin salgı kanalları vardır ve bu kanallar meme başında sonlanırlar. Loblar birbirinden yağ ve bağ dokusu ile ayrılırlar. Lobları çevreleyen bu fibröz doku yoğunlaşarak deri altı fasyasına doğru uzanır ve Cooper ligamanlarını oluşturur. Herbir lob alveollerden oluşan ve temel yapısal birimler olan lobüllerle ayrılmıştır. Lobüllerini oluşturan en küçük işlevsel birim olan asinuslar ise tek katlı kübik veya silindirik epitelle döşeli yapılardır. Bunların etrafında bazala yakın yerleşim gösteren, seyrek miyopetileyal hücreler bulunur. Bunlar kasılarak asinus içerisindeki salgıyı toplayıcı kanallara boşaltırlar(5).

Bütün bu sistem, içinden arterlerin, venlerin, sinirlerin ve lenfatiklerin geçtiği farklılaşmış yağ dokusu içine yerleşmiştir. Bu yağ dokusu hücrelerinin lokal östrojen üretimi ve memedeki hassas sistemi koruma gibi fonksiyonları vardır (8). Genç kadınlarda östrojen, progesteron gibi hormonların etkisiyle asinuslar ve kanallar aktif olduklarından daha fazla yer kaplarlar. Postmenopozal dönemde ise seks hormonlarının çekilmesiyle bezler ve kanallar atrofiye uğradıklarından memenin önemli bir kısmını yağ dokusu oluşturur (9,10). Bu sebepten dolayı HRT almayan postmenopozal kadınlarda meme radyolojik olarak daha translüsan görünür(11,12).

MEMENİN SELİM HASTALIKLARI

Selim meme hastalıkları anatomik bozukluklar (sayı, büyüklük, yer ve gelişme bozuklukları), fonksiyonel bozukluklar (galaktore), gelişme ve involüsyon bozuklukları (Fibrokistik mastopati, fibroz, kistler, mastalji).

İnflammatuar hastalıklar (mas-

ti+ abse vb.) ve tümöral tezyonlar (fibroadenom, lipom, papillom vb.) olarak sınıflandırılabilir(5).

Memede görülen en sık lezyon fibrokistik değişikliklerdir(1). Otuz ile 50 yaş arası kadınlarda sık görülmekle birlikte HRT almıyan postmenopozal kadınlarda az rastlanır. Fibrokistik değişiklikler çok sayıda klinik ve histolojik patolojileri ifade eden bir terimdir. Mikroskopik olarak kist (makroskopik ve mikroskopik), papillomatöz, adenoz, fibroz ve duktal epitelyal hiperplaziden oluşur(7). Memede kitle, mastalji ve meme başı akıntısı doktora başvurma şikayetleridir. Belirgin bir kitle varlığında biopsi yapılmalıdır. Biopsi sonucunda epitelyal proliferatif değişiklikler bulunmayan hastalarda meme kanseri riski artmamıştır(1).

Fibroadenom memenin en sık selim tümörüdür. Genellikle genç kadınlarda (20-35 yaş) rastlanır (13). Fibroadenom şüphesi olan bir kitle mutlaka biopsi ile araştırılmalıdır(1).

MEME KANSERİ

Kadında en sık görülen kanser meme kanseridir ve kadındaki kanserlerin 1/3'ünü oluşturur (14). Her 9 kadından biri yaşamının bir döneminde meme kanseri olacaktır. (15). Avrupa ve Amerika'da birinci sırayı tutan meme kanseri Japon kadınlarında çok az görülmekte, Eskimo'larda ise hemen hemen hiç rastlanmamaktadır(7). Yirmi yaşın altında nadirdir. 30 yaşından sonra giderek artış gösterir ve en sık 50-60 yaş arasında görülür. Aile anamnezinde meme kanseri olanlarda, reproduktif dönemi uzun olanlarda (erken menarş, geç menopoz, nulliparlarda), ileri yaşta(> 35 yaş) doğum yapanlarda da, meme kanseri geçirmişlerde ve proliferatif değişikliklerle beraber giden fibrokistik hastalığı olanlarda meme kanseri riski fazladır(16).

En sık doktora başvuru şikayeti memede kitledir. Kitle en sık üst dış kadranda görülür. Memede kitle her zaman biopsi ile araştırılmalı-

dır. Klinik olarak habbis olan kitlelerin %30-40'ı histolojide selim, klinik olarak selim olan kitlelerin ise %20-25'i histolojide habbis çıkar(17,18).

MEMEDE TARAMA VE TANI YÖNTEMLERİ

Fizik muayene: 20 yaşın üzerindeki tüm kadınlara aylık meme muayenelerini yapmaları önerilmektedir. Premenopozal dönemdeki kadınlar bu muayeneyi adetten 7-8 gün sonra yapmalı, yüksek riskli kadınlar ise muayenelerini siklus ortasında tekrarlamalıdır. Kadının kendi memesini muayenesi, ayna karşısında, ayakta, eller yanda, baş üzerinde ve kalçalara konarak inspeksiyonla başlamalı ve yatarak yapılan palpasyonla devam etmelidir. Palpasyon, genişleyen dairesel hareketler şeklinde yapılmalı ve aksillayı da içermelidir. Doktor tarafından yapılan muayeneye ise oturur pozisyonda kol gevşekken yapılan aksilla muayenesi ve supraklaviküler bölgenin muayenesi de eklenmelidir(1).

Mammografi: Amerikan Kanser Topluluğu (ACS), asemptomatik kadınların 35-40 yaşlar arası ilk mammografilerini, 40-49 yaşlar arası 1-2 senede bir, 50 yaşın üzerinde ise her yıl mammografi çekilmelerini önermektedir. Fizik muayene ve mammografi ile yapılan kitlesel taramalarla meme kanserli kadınların yaşam süreleri uzatılmıştır. Bu kombine tarama yöntemiyle yakalanan meme kanserli hastaların %80'inde lenf nodları negatifken, diğer hastalarda bu oran %45'tir(7).

Meme kanserinde rastlanılan en sık mammografik bozukluk gruplaşmış pleomorfik mikrokalsifikasyonlardır (19). Tipik olarak 5-8 veya daha fazla kalsifikasyon memenin bir bölgesinde toplu olarak gözlenir. Bu kalsifikasyonlara ek olarak ışınal çıkıntılar gösteren kitle, asimetric yoğunluk artışı, duktal lineer çizgilerdeki kesintiler ve cilt değişiklikleri meme kanserinin mammografik bulguları arasında sayılabilir.

Meme ultrasonografisi (USG):

İlk yayınlarda mammografiye yakın kanser teşhis oranları bildirilen meme USG'sinin daha sonraki yayınlarla tarama yöntemi olarak bir değeri olmadığı ortaya çıkmıştır (20). USG mikrokalsifikasyonları saptayamaz ve yağlı memelerde mammografi kadar faydalı değildir. USG premenopozal kadınların yoğun memelerinde, kalsifikasyon olmayan meme kanserlerinin teşhisinde faydalı olabilir; ancak daha çok solid kitleleri kistik kitlelerden ayırmak için kullanılmaktadır. Yüzde 95-100 doğrulukla solid kitleleri kistik kitlelerden ayırabilmektedir(21).

BIOPSI: Fizik muayene ile tespit edilen kitlelerde ve mammografi ile saptanan şüpheli lezyonlarda en doğru yol biopsidir. En basit biopsi şekli iğne biopsisidir. Aspirasyon ile veya tercihen Vim-Silverman veya diğer özel bir iğne ile bir kısım dokunun elde edilmesiyle yapılır. İğne biopsisinin kanserler için %15-20 yanlış negatifliği olduğundan negatif çıkan bir iğne biopsisi mutlaka açık biopsi ile doğrulanmalıdır(7). Mammografideki şüpheli bulgular nedeniyle yapılan iğne biopsi sonuçları değerlendirildiğinde, sadece kalsifikasyon saptanan hastalarda kanser oranı %34, sadece kitle saptananlarda %41, kitle ve kalsifikasyon saptananlarda ise %73 olarak bildirilmiştir(22).

HRT ALAN KADINLARDAKİ MAMMOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER

Yağ dokusu dışındaki meme dokusuna mammografide "yoğunluk" denir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi postmenopozal dönemde östrojen eksikliğinin de etkisiyle meme yoğunluğu azalır ve daha radyolüsan görünür (11,12). HRT'nin bu involusyonu engelliyip mammografik yoğunluğu arttırması beklenir. Bunun ortaya çıkarılması önemlidir. Çünkü mammografi özellikle yağlı memelerin değerlendirilmesinde faydalıdır ve yoğunluğu artmış bir memede

mammografi ile kitle, mikrokalsifikasyon gibi değişiklikler gözden kaçabilir (23,24,25). Buna ek olarak, fokal yoğunluk artışı meme kanserinin indirek bir bulgusudur ve HRT'nin yoğunluğu yaygın olarak artırdığı bir memede bir faydası olmaz. HRT sonucu mammografinin prediktif değerinin azalması gereksiz işlemlere ve bazen de girişimlere yol açacaktır.

HRT ile oluşan mammografik değişiklikler il kolarak 1978 yılında Peck ve Lowman tarafından bildirilmiştir (26). Sonraki yıllarda yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (27-33). Bu yayınların bir kısmında HRT alan kadınların %17 ile 27'sinin parenkim yoğunluğunda artış bildirilirken (31,32,33), diğer çalışmalarda HRT ile parenkimal pattern arasında bir ilişki gözlenmemiştir (27,28,29). Bizde 108 kadının 12'sinde (%11) parenkim yoğunluğunda artışı saptadık(34).

EKSOJEN HORMONLAR MEME KANSERİ RİSKİNİ ARTIRIR MI?

Kadınların önemli bir kısmının postmenopozal dönemde HRT'ni kabul etmemelerinin sebebi meme kanserinden korkmalarıdır. Bu sebepten dolayı bu riskin ortaya çıkarılması önemlidir.

Biyolojik maddelerin meme kanseri gelişimine etkileri üzerine yapılmış çok sayıda in vitro çalışma olmasına rağmen bunları destekleyen iyi planlanmış klinik çalışmalar daha azdır. Meme kanseri DNA'daki mutajenik transformasyon sonucu oluşur (35). Virüsler, kimsiyal maddeler ve radyasyon bu mutasyonların bazılarını sebep olurken önemli bir kısmı spontan oluşur. Kadın yaşlandıkça DNA fragmentasyonu ve mutasyonları artar. Bu sebepten dolayı meme kanseri riski yaşla birlikte artar. Karşılanmamış östrojen veya siklik östrojen/progesteron kullanımı da mitozu arttırdığından meme kanseri riski de kullanım süresi ile orantılı olarak artar. Günümüzde bunu destekleyen yeterli sayıda epidemiolojik çalışma mevcuttur; postmenopozal kadın-

larda östrojen veya siklik östrojen/progesteron kullanımı ile meme kanseri riskinde 5 yıl kullanımda %20 artış 10 yıl kullanımda %40-50 artış, 20 yıl kullanımda ise %70-80 artış gözlenmektedir (36,37,38). Diğer yandan 5 yıl veya daha az kullanımlarda riskin artmadığını (RR=1), 15 yıldan fazla kullanıldığında ise riskin arttığını bildiren yayınlar da mevcuttur (RR=1,3) (39). Tamoksifen ve devamlı progesteron gibi östrojenin mitotik etkisini azaltan tedavilerle ise meme kanseri riski azalmaktadır(38,40,41).

10-20 yıl kullanımla riskin %40-50 artması ne demektir? Elli yaşında olan 100 kadın 70 yaşına geldiklerinde 5 tanesi meme kanseri olacaktır, 80 yaşına kadar takip edildiklerinde ise diğer 3 tanesi (toplam 8 tanesi) meme kanseri olacaktır. Eğer bu kadınlara karşılanmamış östrojen veya siklik östrojen/progesteron verilseydi eldeki epidemiolojik çalışmalara göre 70 yaşına kadar 2 tanesi daha, 80 yaşına kadar ise diğer bir 2 tanesi (toplam 4 tane) daha meme kanseri olacaktır. Bu artmış risk çok olmamasına rağmen bazı kadınlarca kabul edilemeyebilir.

Östrojen veya östrojen/progesteron ile riskin arttığını bildiren yayınlara karşın riskin değişmediğini bildiren yayınlar da vardır (42,43,44,45). Dolayısıyla HRT'nin meme kanseri açısından olası riskinin yanında iki noktayı daha düşünmek gerekir: 1) Östrojenin yararlı etkileri nelerdir? 2) Östrojenin meme kanseri riskine getirdiği bu %40 - 50'lik olası artış tedavideki modifikasyonlarla kabul edilebilir seviyelere çekilebilir mi?

Yirmi yıldır HRT alan bir kadında miyokard enfarktüsü veya intrakranyel damar patolojilerine bağlı mortlite %50 azalmaktadır (46,47,48). Osteoporotik kırıklara bağlı mortalitedeki azalma da bu orana yakındır (49). Açıkça görülmektedir ki östrojenin getirdiği risk faydalarından daha azdır. Bu da HRT alacak olan hastalara açıkça ve anlaşılır bir ifadeyle izah edilmelidir.

Günümüzde östrojenin meme kanseri ve endometrium kanseri için getirdiği riskleri azaltmak ve kabul edilebilir sınırlara indirmek mümkündür. Yıllarca siklik verilen progesteronun östrojenle beraber gelen endometrium ve meme kanseri risklerini azalttığı bilinmesine rağmen önceki yayınlara (50,51) zıt olarak, son yıllarda bu koruyucu etkinin meme kanseri için geçerli olmadığını bildiren yayınlar da yapılmıştır (36, 37,38,52,53).

Progesteronlar normal meme hücrelerinde ve bazı meme kanserlerinde hücre fonksiyonları etkiler fakat bu etki hücreye ulaşan dozaj ve progesteronun reseptör ile bağlı kaldığı süre ile ilişkilidir. Kısa süreli ilişkilerde mitoz artarken (54,55) uzun süreli bir uyarıda hücre aktivite ve mitoz azalır. Bunu açıklayan çeşitli mekanizmalar bildirilmiştir (53-58). Bu sebepten dolayı siklik progesteron mitozu artırırken devamlı progesteron mitozu ve östrojenin getirdiği meme kanseri riskini azaltır. Bunun ortaya çıkarılmasıyla da progesteronlar, son yıllarda meme kanseri tedavisinde kullanılmaya başlamıştır(59). Sonuçlar başarılıdır ve yüksek doz progesteron alan meme kanserli hastalarda kısmi cevap görülmüş, bu kadınların yaşam süreleri uzamıştır. Premenopozal kadınlara 10 yıl süreyle devamlı progesteron verilmesinin meme kanseri insidansını %50 azalttığı (41), postmenopozal kadınlarda da meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (RR 0,63) (38,50,51).

MEME KANSERİ SONRASI HRT

Yıllarca meme kanseri nedeni ile operasyon geçirmiş kadınlarda HRT'nin kontraendike olduğu kabul edilmiştir. Fakat bazı yayınlarda, özellikle evre I meme kanseri tedavisinden sonra uygulanacak östrojen/progesteron tedavisinin zararlı olmadığı bildirilmiştir (38,60,61). Hatta bir çalışmada kombine östrojen/progesteron kullanımının yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir (38). Fakat bu sonuçların ileride yapılacak olan

prospektif çalışmalarla daha da desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Meme kanseri kadının en sık kanseridir ve en sık postmenopozal dönemde görüldüğü için HRT ile olan ilişkisi önemlidir. Olası meme kanseri riskinden dolayı kadınların önemli bir kısmının bu tedaviye uyumu zor olmaktadır. Fakat bu olası risk ile kesin yararları olan kardioprotektif ve osteoporozu önleyici etkileri düşünüldüğünde HRT kullanılmalıdır. Ancak bu risk unutulmamalı ve kadınlar meme kanseri taraması konusunda eğitilmeli, muayene ve mammografilerinin önerildiği gibi düzenli yapılması sağlanmalıdır. Mammografi değerlendirirken HRT'nin yol açtığı değişiklikler bilinmelidir. Meme kanseri neden ile operasyon geçirmiş kadınlardaki tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ise henüz vakit erkendir ve daha kapsamlı çalışmalarla ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Giuliano AE. Benign breast disease. In: Novak's Gynecology, 12th ed., Berek SJ, Adashi HY, Hillard PA (eds). 1996 Williams & Wilkins. Maryland USA. 525-41.
2. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S. Report of the International Workshop on screening for breast cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1644-56
3. Walter SD, Day NE. Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data. Am j Epidemiol 1983; 118: 865-86.
4. Costanza ME. Breast cancer screening in older women; Synopsis of a forum. Cancer 1992; 69:1925-31.
5. Atasü T, Şahmay S. Meme fizyolojisi ve hastalıkları. In: Jinekoloji; Atasü T, Şahmay S (eds) 1996. universal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık A.Ş.: 596-615.
6. Langman J. Integumentary

system. In: Medical Ebyology, Langman J (eds). 1975, Williams & Wilkins, Baltimore, London: 401-8.

7. Smitih LF, Harney KF. The breast. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment 8th ed DeCherney AH, per-noll ML (eds) 1994, Appleton & Lange Norwalk, Connecticut:115-32.

8. Blankenstein MA; Szymczak J; Daroszewski J; Milewicz A; Thijssen JH. Estrogens in plasma and fatty tissue from breast cancer patients and women undergoing surgery for non-oncological reasons. Gynecol Endocrinol 1992; 6: 13-7.

9. Voher H. Menopausal mammary involution. In : Voher H. The Breast. New York, NY: Academic Press, 1974; 215-7

10. Longacre TA, Bartow SA. A correlative morphologic study of the human breast and endometrium in the menstrual cycle. Am J Surg Pathol 1986; 10:382-93.

11. Wolfe JN. Breast parenchymal patterns and their cahnges with age. Radiology 1976; 121: 545 - 52.

12. Whitehouse GH, Leinster SJ. The variation of berast parenchymal patterns with age. Br J Radiol 1985; 58: 315-8.

13. Dent Dm, Cant Pj. Fibroadenoma. World J surg 1989; 13:701-10

14. Giuliano AE. Breast Cancer. In: Novak's Gynecology, 12 th ed., Berek SJ, adashi HY, Hillard PA (eds). 1996 Williams & Wilkins, Maryland USA. 1283-302.

15. American Cancer Society. Ccancer Facts and Figures 1990. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1990; 10

16. Mesko TW, Dunlap JN, Sutherland CM. Risk factors for breast cancer. Compr Ther 1990; 16:3-9.

17. Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE, Gold RH. The Prevalence of carcinoma in palpable vs nonpalpable mammographically detected lesions. Am J Roentgenol 1991;

157: 21-4

18. Miller AB, Bulbrook RD. Screening, detection and diagnosis of breast cancer. Lancet 1982; 1:1109-11

19. Sickles EA. Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers .Am J Roentgenol 1986; 146: 661-3

20. McLelland R. Challenges and progress with mammgraphy. Cancer 1989; 64: 2664-6.

21. Sickles EA, Filly RA, Callen PW. Bengn breast lesions: ultrasound detection and diagnosis. Radiology 1984; 151: 467-70

22. Nguyen M, McCombs MM, Ghandehari S, Kim A, Wang H, Barsky SH, Love S, Bassett LW. An update on core needle biopsy for radiologically detected breast lesions. Cancer 1996; 78: 2340-5

23. Feig SA; Shaber GS; Patchefsky A; Schwartz GF; Edeiken J; Libshitz HI; Nerlinger R; Curley RF; Wallace JD. Analysis of clinically occult and mammographically occult breast tumors. Am J Roentgenol 1977; 128: 403-8

24. Jackson VP, hendrick RE, Feig SA, Kopans DB. Imaging of the radiographically dense breast. Radiology 1993; 188: 297-301

25. Ma L; Fishell E; Wright B; Hanna W; Allan s; Boyd NF. Case control stduy of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. j Natl Cancer Inst 1992; 84: 781-5

26. Peck DR, Lowman RM. Estrogen and the postmenopausal breast. JAMA 1978; 240: 1733-5

27. Bland KI, Buchanan JB, Wisberg BF, Hagan TA, Gray LA. The effects exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal pattern. Cancer 1980; 45: 3027-33

28. Buchanan JB; Weisberg BF; Sandoz JP; Gray LA Sr; Bland KI. Selected Prognostic variables for mammographic parenchymal patterns. Cancer 1981; 47: 2135-7

29. Berkvist L, Tabar L, Adami H, et al. Mammographic parenchy-

- mal pattern in women receiving non-contraceptive estrogen treatment. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 503-10
30. Kaufman Z; Garstin WI; Hayes R; Michell MJ; Baum M. The mammographic parenchymal patterns of women on hormone replacement therapy. *Clin Radiol* 1991; 43: 389-92
31. Stomper PC; Van Voorhis BJ; Ravnkar VA; Meyer JE. Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: a longitudinal study. *Radiology* 1990; 174: 487-90
32. Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldblum LE, Gayler BW. Hormonal replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990; 174: 199-201.
33. McNicholas MM; Heneghan JP, Milner MH; Tunney T; Hourihane JB; MacErlaine DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *AJR* 1994; 163: 311-5
34. Erel CT, Seyisoğlu H, Şentürk ML, Akman C, Ersavaştı G, Benian A, Uras C, Altuğ A, Ertügelalp E. Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1996; 25:51-7
35. Wren BG, Eden JA. Do progestogens reduce the risk of breast cancer? A review of the evidence. *Menopause* 1996; 3:4-12
36. Colditz GA; Hankinson SE; Hunter DJ; Willett WC; Manson JE; Stampfer MJ; Hennekens C; Rosner B; Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
37. Bergkvist I. Adami H, Persson I. Hoover R. Scharer C. The Risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Eng J Med* 1989; 321: 293-7.
38. Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42: 832-8.
39. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
40. Eden JA, Bush T, Nand SL, Wren BG. A case control study of combined continuous estrogen and estrogen-progesterone replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995; 2: 67-72
41. Plu-Bureau G, Stiruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and the decreased risk of breast cancer in a cohort of premenstrual women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270-7
42. Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257: 209-15
43. Armstrong BK. Estrogen therapy after menopause-boon or bane? *Med J Aust* 1988; 148: 213-4
44. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72
45. Stanford JL. Weis NS, Voight LF, Daling JR, Habel LA, Ossiing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137-42.
46. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 312-7.
47. Colditz GA; Willett WC; Stampfer MJ; Rosner B; Speizer FE; Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1987; 316: 1105-10.
48. Wren BG. The effect of oestrogen on the female cardiovascular system. *occasional Review Med J Aust* 1992; 157: 204-8.
49. Daly E; Roche M; Barlow D; Gray A; McPherson K; Vessey M. HRT: An Analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992; 48: 368-400.
50. Gamrell RD, Maier RC, Sanders BI. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen users. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 435-43.
51. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Beckman EM. Estrogen replacement therapy. II A prospective study in the relationship of carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-9.
52. Ettinger B; Selby JV; Citron JT; Ettinger VM; Zhang D. Gynecologic complications of cyclic estrogen progestin therapy. *Maturitas* 1993; 17: 197-204.
53. Clarke CL, Sutherland RL. Progestin regulation of cellular proliferation. *Endocrine reviews* 1990; 11: 266-301.
54. Pollow K, Boquoi E, Baumann J, Schmitt-Collwitzer M, Pollow B. Comparison of the in vitro conversion of estradiol 17-(beta) to estrogen of normal and neoplastic human breast tissue. *Mol Cell Endocrinol* 1977; 6: 333-48.
55. Moolgavkar SH, Day ME, Stevens RC. Two-stage model for carcinogenesis: epidemiology of breast cancer in females. *J Nat Cancer Inst* 1980; 65: 559-69.
56. Kutten F, Malet C, Leygue E, et al. Anti-oestrogen action of progestogens in human breast. In: Berg G, Hammar M (eds.). *The Modern Management of the Menopause. Proceedings of the 7th Int Congress on the Menopause*. 1993. Parthenon Publ Group. London: 419-33.
57. Read LD, Snider CE, Miller JS, Greene GK, Katzenellenbogen BS. Ligand-modulated Regulation of progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in human breast cancer cell lines. *Mol Endocrinol* 1988; 2: 263-71.
58. Mullick A, Katzenellenbogen BS. Progesterone receptor

MENOPOZ ve OSTEOPOROZ

synthessi and degradation in MCF-7 human breast cancer cells as studied by dense amino acid incorporation. Evidence for a non-hormone binding receptor precursor. *J Biol Chem* 1986; 261: 13236-43.

59. Pannuti F, DiMarco AR, Martoni A. Et al. Medroxyprogesterone acetate in treatment of

metastatic Breast cancer: seven years of experience. In: Lacobelli S, diMarco A (eds). *Role of medroxyprogesterone in endocrine related tumours*. Raven Press Ny 1980; 73-91.

60. Cobleigh MA; Berris RF; Bush T; Davidson NE; Robert Nj; Sparano JA; Tormey DC; Wood

WC. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *Special communications. JAMA* 1994; 272: 540-5

61. Stoll BA. Hormonal replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1989; 25: 1909 - 13.