

MEME KANSERİNİN HORMONAL TEDAVİSİ

Hormonal treatment of breast cancer

Mustafa ALTINBAŞ¹

Özet: Meme, hormon bağımlı fonksiyon gösteren organlardandır. Beatson'un 1896'da meme kanserinde hormon manipülasyonunun tedavide etkin olduğunu göstermesinden beri bu konuda oldukça ilerleme kaydedilmiştir. Östrojenin etkisini önleyerek tümörün büyümesi durdurulabilir. Bu amaçla çok sayıda ilaç klinik kullanıma girmiştir. Bir çok ilaç henüz araştırma safhasındadır. Bu amaca yönelik ablatif ve additif hormonal yaklaşımlar geçtiğimiz yıllarda değişik konumlara sahip olmuş, uygulama şekli ve sıklığı zamanla değişiklik göstermiştir. Son yıllarda medikal hormonal manipülasyonlar uygulama kolaylığı ve morbidite düşüklüğü nedeniyle kanser tedavisindeki yerini genişletirken, radyoterapötik ve cerrahi ablatif yöntemler gerilemiştir. Bu derlemede meme kanserinin hormonal tedavisine son bilgiler ışığında genel bir bakış sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Hormon, Meme, Neoplazm

Meme, prostat ve tiroid gibi organlar hormona bağımlı işlev gösteren organlardır (1). Memenin kanseri de hormon manipülasyonlarına cevap veren tümörlerdendir. Beatson 1896 yılında bu ilişkiyi göstermiştir (2). Kanser hücrelerinde bazı hormonlara karşı yüksek derecede afinitesi olan reseptörler saptandıktan sonra bu yöndeki çalışmalar hız kazanmıştır (3). Kadınlardaki kanserlerin 1/3'ünü meme kanseri oluşturduğundan toplumda oldukça sık görülür. Bu nedenle meme kanseri tedavisi büyük önem arz etmektedir (4). Meme kanserinin Avrupa'daki insidansı 30-60/100 000, Amerika Birleşik Devletlerinde ve Kuzey Avrupa ülkelerinde 110/100 000'dir (5). Aynı zamanda mortalite oranları da 25-35/100 000 ile yüksektir (6). Meme

Abstract: Breast is a hormone-dependent functioning organ. There has been development in this subject since Beatson showed that hormonal manipulation was effective in treatment of breast cancer in 1896. Growth of tumor may be stopped by preventing the activity of estrogen. Many drugs are in clinical use for this purpose and many drugs are yet in research phase. Ablative and additive hormonal manipulations are used in different ways; route and frequency of administration changed in time. In recent years, medical hormonal manipulations have extended place in treatment of cancer because of low morbidity and ease of administration. Radiotherapeutical and surgical ablatif methods are used comparatively less. In this review, we aimed to present a general view of hormonal treatment of breast cancer using recent knowledge.

Key Words: Hormone, Neoplasms, Treatment

kanseri insidansı yıllık % 3 artarak toplumdaki prevalansı yaklaşık % 10 düzeylerine yükselmiştir (7,8). Sıklık olarak diabetes mellitus ile aynı düzeye gelmiştir. Bu, her 10 kadından biri bu hastalığa yakalanacak demektir (9). Öte yandan meme kanseri kronik bir hastalıktır. Sistemik tedavi görmeyenlerde bile 5 yıllık yaşam %22'dir. Amerika Kanser Enstitüsü verilerine göre evreye ve aldığı tedaviye bakılmaksızın 5 yıllık sağ kalım %49'dur (6). Yurdumuzda Sağlık Bakanlığı verilerine göre meme kanseri prevalansı 1991'de %10,7 ve 1992'de %11'dir (10). Bu oranlar bir toplum sorunu ile karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir.

TARİHÇE

Beatson 1896 yılında metastatik meme kanserini ooferektomi yaparak hormon ablatif bir yöntemle tedavi etmiştir (2). Ancak bu tedavi yaklaşımının önemi 1992 yılına kadar Early Breast Cancer

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları, Doç.Dr.¹

Trialists Collaborative Group (EBCTCG, Peto-Analizi) çalışmalarına kadar anlayışmamıştır (11). Özellikle östrojen reseptörü pozitif postmenopozal hastalarda yaygın olarak antiöstrojen tedavisi uygulanmıştır. Hormon tedavisi (HT) olarak steroid yapıda olmayan antiöstrojen TAMOKSİFEN (tmx), yan etkisinin azlığı ve yüksek etkinliği sayesinde 1971 yılında ön plana çıkmıştır (12). Yine bu dönemde meme kanseri sistemik bir hastalık olarak görülmüş ve yeni adjuvan tedavi yaklaşımları ortaya çıkmıştır (7,9,13-15).

Hormon ablatif yöntemler 1950-1960'larda yaygın olarak uygulanmıştır. Profilaktif veya palyatif amaçlarla ooferektomi, adrenalektomi ve hipofizektomi sık sık başvurulan yöntemler olmuştur (16,17). Önemli morbidite sorunlarından dolayı adrenalektomi ve hipofizektomi standart tedavi olamamış ve yine yan etkilerinin yüksekliği sebebiyle östrojen, androjen ve progesteronlar (progestin) tedavide beklenen yerlerini alamamışlardır (1,4,6,13).

1970'li yıllarda önce aminogluthetimid sonra LH-RH analogu klinik kullanıma girerek meme kanserinde medikal reversibl hormon ablasyonu ve reseptör blokajı yöntemleriyle tedavideki yerlerini almışlardır. Yapılan çalışmalarla hormonal tedaviye yeni üyeler kazandırılmış ve yan etkiler en aza indirilmiştir (1,4,9).

KLİNİK UYGULAMALAR

A - Antiöstrojen Tedavi Çalışmaları :

Tamoksifen (tmx) zayıf östrojenik etkili antiöstrojen bir ajandır. Tmx, hücrede sitoplazmik östrojen reseptörüne bağlanarak bloke eder. Bu nedenle östrojen hücreye giremez. Bundan dolayı hücre çoğalması için gerekli hormonal stimülasyondan yoksun kalır (16). Tmx'le ilgili çok sayıda klinik ve laboratuvar araştırma yapılmıştır. Bunlardan bazıları aşağıda sunulmuştur:

Standart cyclophosphamid-methotrexat-5 fluorouracil (CMF) ile birlikte tamoksifen randomize klinik çalışmalarda verilmiş, cevap

oranları yüksek bulunmuş, ancak sağ kalım düşmüştür (18). Aynı akibet cyclophosphamid-adriamycin-5 fluorouracil (CAF) ve cyclophosphamid-5 fluorouracil-prednizon (CFP) uygulamasında da ortaya çıkmıştır (19,20). Kemoterapiye (KT) resistans gelişmesini önlemek amacıyla alterne KT ve HT verilmiş, fakat tedavi cevabında iyileşme sağlanamamıştır. Bundan dolayı KT ve HT kombine veya alterne değil, birbirini takip edecek şekilde verilmelidir (4,13). Postmenopozal vakalara mütakiben verilen HT ve KT, simültane uygulamaya üstün bulunmuştur (40 ve 22 ay sağ kalım) (21).

1992 yılında yayınlanan erken evre meme kanseri sonuçlarına (EBCTCG-meta analizi) göre adjuvan KT ve adjuvan HT (ablatif yöntemler veya tamoksifen tedavisi) ile 10 yıllık sağ kalımda bariz artma görülmüş, sadece adjuvan immünoterapi başarısız kalmıştır (22). Aksilla lenf nodu pozitif olanlarda, negatif olanlara göre iki misli iyileşme saptanmıştır (12,13,23).

Adjuvan tmx ile 10 yıllık mortalitede %6,2 'lik iyileşme sağlanmıştır (lenf nodu negatiflerde %3,5 ve pozitiflerde %8,2)(23). Tamoksifenin yararı, lenf nodu tutulum oranı arttıkça ve premenopozal hastaların yaşı 50'den fazla ise daha fazla olmaktadır. Beklendiği gibi östrojen reseptörü pozitif hastalarda yarar çok daha fazladır. En iyi sonuçlar reseptör pozitif postmenopozal hastalarda alınmıştır. Bu vakalarda sağ kalımın artması yanında lokal nüks belirgin şekilde daha az olmuştur (KT ile aynı sonuç alınmamıştır). Tedavi süresi 1 yıldan az olanlarda mortalite %11 azalırken, 2 yıldan az olanlarda %24 azalmıştır (13,23).

Jensen 1970 yılında tümör dokusunda östrojen reseptörünün varlığını göstermiştir (24). Meme kanserlerinin yaklaşık % 60 'ında östrojen reseptörü pozitifdir (4,23). Antiöstrojen tedavisine olan cevap tümörün reseptör oranı ile koreledir. Östrojen reseptörü pozitif olan vakalarda tamoksifene olan cevap %50-60 iken, progesteron reseptörü de pozitif ise cevap oranı % 65-75'e çıkmaktadır (7). Seçilmemiş gruplarda tamoksifen ile % 30 iyileşme

ve % 40 stabil hastalık elde edilir (4). Meme dokusu ve tümöründe reseptör dağılımı heterojendir (6). Ayrıca reseptör pozitifliği zamanla kaybolabilir (3). Daha evvel hormonal tedaviye cevap veren vakalar, relaps durumunda ikincil hormonal yaklaşımlara da yanıt verirler (9).

Prospektif randomize bir çalışmada postmenopozal lenf nodu negatif hastalara 1 yıl süreyle günlük 2x10 mg tmx oral verilmiştir. Ortalama 8 yıllık gözlemden (6-11 yıl) sonra hormon alanların almayan gruba göre hastalısız sağ kalımı istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulunmuş (%83 ve %61,5 p=0,02) ve genel sağ kalım oranı daha yüksek çıkmıştır (%95 ve %81,9 p=0,05) (23).

Östrojen reseptörlerinin antiöstrojen madde ile bloke edilmesinin tümör hücrelerinin çoğalmasını durdurduğu, Maas ve Jonat çalışma gruplarıncı metastatik meme kanserlerinde gösterilmiştir (25,26). Bundan sonra antiöstrojenler adjuvan tedavi olarak 1967 'den itibaren kullanıma girmiştir (27,28). Bu görüşlere dayanılarak 1980 'de başlatılan bir çalışmada reseptör tayini yapmaksızın postmenopozal lenf nodu negatif hastalarda adjuvan tmx verilerek hastalısız yaşam ve sağ kalım, tedavi almayan grupla kıyaslanarak istatistiksel olarak ortaya konmuştur. Sonuç olarak adjuvan HT gören grupta lokal ve sistemik nüks oranı istatistiksel anlamlı bir şekilde daha az bulunmuştur. Ayrıca hastalısız yaşam da anlamlı olarak uzamıştır (23). Yapılan başka bir çalışmada reseptör negatif hastalarda da tmx etkili bulunmuş ve etki %15 'e kadar çıkmıştır (12,13). Bu etki, tmx'in transforming growth factor beta (TGF-beta) 'nın sentezini artırması sonucu TGF-beta'nın östrojen reseptörden bağımsız olarak tümör hücre büyümesini otokrin ve parakrin olarak baskılaması yoluyla ortaya çıkmaktadır (1,13). Bundan başka tmx'in endoplasmik retikulumda bazı proteinlere bağlanması (bu, 7 günlük uzun biolojik yarılanma ömrünü izah etmektedir) da reseptör negatif vakalardaki etkiyi açıklamaktadır. Öteyandan onkogen HER 2 tarafından determine edilen epidermal growth factor (EGF) reseptörü azalarak EGF 'nin tümör üzerine olabilecek etkisi önlenmektedir (1). Tmx'in kimyasal oofektomi

yaparak overlerden östrojen sentezini inhibe ettiği iddia edilmektedir (29,30). Ayrıca başka çalışmalarda menopoz, lenf nodu tutulumu ve reseptör durumundan bağımsız olarak tmx tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (29,31,32).

Cerrahiye takiben adjuvan tedavi uygulaması, tek başına cerrahi uygulanan gruplara göre hem hastalısız yaşamı hem de genel sağ kalımı anlamlı olarak uzatır (1,7,33-35). Tmx, östrojen reseptörü pozitif olan postmenopozal hastalarda adjuvan tedavi olarak idealdir (7). Sistemik adjuvan tedavi ile lenf nodu negatif hastalarda % 30 olan nüks oranı % 20 'ye düşmüştür; hatta reseptör pozitif olanlarda bu oran %8-10 olmuştur (35,36). Adjuvan tmx tedavisinin süresi 5 yıla kadar araştırılmış ve uzun tutulan sürenin daha yararlı olduğu görülmüştür (4,9). Tmx'i 2 yıldan fazla alan hastalarda nüks oranı yarıya inmektedir (36). Tmx ile postmenopozal ve lenf nodu negatif hastalarda her beş ölümden biri önlenmekte veya geciktirilmektedir (%20 azalma var) (12). Tmx dozu ile ortaya çıkan etki arasında ilişki bulunmamıştır (1,13).

Yapılan çalışmalarda tmx'in plazma lipid ve lipoprotein metabolizmasını etkilediği görülmüştür (37). Tedavi gören meme kanserli kadınlarda hem LDL-kolesterol hem de VLDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı düşüşler saptanmıştır (38). Love ve ark.tmx'in postmenopozal meme kanserli hastalarda total kolesterolü %12 ve LDL-kolesterolü %20 azalttığını göstermişlerdir (39). Başka bir çalışmada ise tmx'in HDL-kolesterolü yükselttiği gösterilmiştir (40). Türkiye'de yapılan bir çalışmada LDL-kolesterol düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış, fakat total kolesterol düzeyi ve LDL/HDL oranı anlamlı düşme ve HDL düzeyi anlamlı yükselme göstermiştir (41).

Tamoksifenin yan etkileri de vardır (1,4,7,13). Tmx, östradiolün bir antagonistidir (kompetitif blokaj) ve aynı zamanda östrojenin bir agonistidir (rest östrojen aktivitesi, özellikle karaciğerde). Bu etkilerin ortaya çıkma derecesi östrojen reseptör oranı ile orantılıdır. Günlük oral 2x10 mg verilmesi yeterlidir, yüksek

dozun ilave yararı yoktur (13). Hastaların yaklaşık % 8'inde yan etki görülür (1,42).

Yararlı yan etkileri: Osteoporozu önler (osteoproteksiyon), kan lipidlerini azaltarak kardiyovasküler sorunları indirger (kalp infarkt riskini %20 düşürür), diğer memenin kanserini %40 azaltır (rest östrojen aktivitesi) (13,42-44).

Zararlı yan etkileri: Erken menopozal semptomlar (sıcak basması, atrofik vajinit, disporeni, pruritis vulvae, vajinal ve/veya uterin kanamalar gibi) (45,46). Ayrıca gastrointestinal sistem (GİS) şikayetleri, trombositopeni ve lökopeni (geçici), kemik ağrıları, hiperkalsemi, yorgunluk, sıvı retansiyonu, deri döküntüleri, cilt kuruluğu, tromboemboli riski vardır. Başağrısı ve başdönmesi görülebilir (7,9,47,48). Bu yan etkiler nedeniyle %1,5-3 oranında tedavi sonlanması olabilmektedir (13,49). Öteyandan tmx'in ikincil kanser oluşturma riski dikkat çekmektedir (1,4). İskandinav çalışmalarına göre tedavi süresinden bağımsız olarak endometrium kanser riski 2 kat artmaktadır (9,13). Endometrium dışında GİS(karaciğer dahil) tümörlerinde de artış riski bulunmuştur (50,51). Fakat NSABP-B-14 çalışmasında bu ikincil kanser riski onaylanmamıştır (43,52). Başka bir yan etki tmx'in premenopozal kullanımında estradiol düzeyinin kanda artmasıyla over kistlerinin oluşabilmesidir (53). Bu nedenle premenopozal hastalarda LH-RH =GnRH analogu önerilmektedir (1,4,6). Bütün bunlara rağmen tmx'in faydası zararından kat kat üstündür ve kullanılması önerilmektedir (1,9).

Kontraendikasyonlar: Gebelik ve emzirme mutlak kontraendikasyonlardır. Tedavi gerektiren hiperkalsemi, trombopeni ve nötropeni ise relatif kontraendikasyonları oluştururlar (9,13).

Antiöstrojen ajan olarak tmx'den başka toremifen (C 1 tamoxifen derivesi) ve droloxifen (3-OH-tamoxifen derivesi) mevcuttur (1,7,9,13). Toremfen, tmx ile aynı etkinliğe sahiptir ve ikincil kanser nedeni olabilirliği henüz araştırılmaktadır (4,9). Toremfen ve droloxifen 'in yarılama ömrü

daha kısadır (1). Droloxifen tmx'den daha fazla antiöstrojen, ancak daha az rest östrojen etkiye sahiptir ve ikincil kanser riski yüksek görünmektedir (13). Daha evvel tmx ile tedavi gören hastalar takipte nüks durumunda toremifen tedavisine cevap vermektedir (54). Sadece antiöstrojen etkili preparat bulma çalışmaları prelinik aşamaya gelmiştir. Başarı vadeden preparat ICI 182 780 İngiltere'de faz II klinik denemeye tabi tutulmaktadır (49). Tmx hala standart hormon tedavisi olarak yerini korumaktadır (1,4,9,13).

B - OOFEREKTOMİ

Ooferektomi, hormon bağımlı olan insan meme kanserlerinde regresyona yol açar (4,6,7,16,20,55). Ratlarda ortaya çıkan gerileme %72'dir (56). Ooferektomiden 3 gün sonra kan östrojeni aniden düşer. Menopozal kadınlardaki yarar %30-40 iken, postmenopozalda etkinlik gözlenmemiştir. Ooferektomi bilateral olarak yapılır (3,16). Cevap süresi 9-15 ay kadardır. Ooferektomi nüks ihtimalini azaltır (57). Cerrahi ve radyasyonla ooferektomi premenopozal meme kanserli kadınlarda tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (7,16,55,57). Öte yandan radyasyonla ooferektomide periferik kandaki östrojen ancak 3-5 ay sonra cerrahi kastrasyon düzeyine iner. Hastalara 1 haftada 1200-2000 cGy ışın verilir (16). Erkek meme kanserlerinde ise orşiektomi yapılması yararlı olmaktadır (%65-70 oranında) (1,58,59). Adjuvan tedavi olarak overlerin ablasyonu 1948 'lerde uygulandı. Sonuçta 5 ve 10 yıllık yaşamda kemoterapiye üstünlüğünün olmadığı görüldü (3,12,35). Öte yandan tmx'in kimyasal ooferektomi yaparak overlerde östrojen sentezini inhibe ettiği yönünde görüşler vardır (29,30). Östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif hastalarda ooferektominin yararı görülür, negatiflerde yararı yoktur. Over hormon düzeyleri yüksek vakalarda daha etkilidir. Ooferektomi ile östrojen, progesteron ve androjen üretimi büyük oranda durdurulur (16,57). Ooferektomiden sonra morbiditenin yüksek olması (osteoporoz, depresyon, ateş basması, libido kaybı gibi) nedeniyle premenopozal vakalarda adjuvan KT 'ler tercih edilmektedir (4,7). Kastrasyon sonrası hastalar

postmenopozal olarak değerlendirilir (16,55). KT için kontraendikasyon olması veya bunun hasta tarafından istenmemesi durumunda ooforektomiye gidilebilir (4).

C - ADRENALEKTOMİ :

Adrenalektomi 1950 'li yıllarda başlayıp son 10 yıla kadar hormon ablatif bir yöntem olarak yapıldı (6,7,16,56,57). Bununla adrenallerden östrojen salınım imkanı ortadan kaldırılırdı (16,60,61). Feedback etkileşim nedeniyle operasyon bilateral adrenalektomi şeklinde yapıldı (7,9,16). Premenopozda östrojen kaynağı overlerdir;postmenopozda ise adrenaller ile periferik dokularda (yağ ve kas dokuları gibi) androjenin östrojene aromatize edilmesi esas östrojen kaynağı olur (57,60). Ooforektomi geçirmiş veya menopoza girmiş vakalara uygulanır (16). Yapılan çalışmalar, söz konusu aromatisasyonun medikal olarak inhibe edilebildiğini ve postmenopozal hastalarda östrojen supresyonun sağlandığını ortaya çıkarmıştır. Bundan sonra cerrahi ablasyondan vazgeçilmiştir (7,60,62). Ooforektomiye ve hormonal tedaviye iyi cevap veren vakaların adrenalektomiden yararlandığı bilinmektedir (63). Medikal ve cerrahi adrenalektomi etkinlik yönünden aynı kabul edilir (16,64,65). Adrenalektomi yapılan hastalara 25-50 mg hidrokortizon/gün oral ve 0,1 mg fluorohidrokortizon gün aşırı verilir; bu doz stres koşullarında artırılır (66). Aminogluthetimidin keşfinden sonra bu cerrahi yaklaşım uygulamadan kalkmıştır (9,20,60).

D - HIPOFİZEKTOMİ :

Hipofizektomi, uygulaması ve sonrasında hasta takibi diğer ablatif yöntemlere göre zordur. Ooforektomi ve adrenalektomi sonrası meme kanserli vakalara önerilebilir. Önceki ablatif yöntemlere cevap veren vakalar hipofizektomiden %30-50 oranında yarar görür. Amaç, tümörü aktive edebilen ACTH, TSH, FSH, LH, prolaktin ve growth hormonun salgılanmasını önleyerek bunların hedef organ ve dokulardaki etkisini ortadan kaldırmaktır (7,16). Deneysel çalışmalarda meme kanseri hipofizektomi ile % 87 inhibe edildiği halde insanlarda aynı sonuç alınmamaktadır (57).

Hipofizektomi ile yaklaşık 1-2 yıllık tedavi cevabı alınır (16). Kastrasyon ve adrenalektomi geçirmiş vakalara uygulanabilir. Hipofizektomi çeşitli şekillerde yapılabilir: a-cerrahi (transfrontal,en güvenilir yoldur ve transsfenoidal), b-radyasyon , c-yttrium 90 implantasyonu, d-cryohipofizektomi, e-ultrasound dalgaları. Günümüzde bu yöntemler uygulama zorluğu ve takipteki sorunlar nedeniyle önerilmez. Bunun yerini medikal ablatif yöntemler ve reseptör blöklörleri almıştır (1,9,16,20).

E - AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ :

Aromataz inhibitörü kavramı, antikonvülf bir ajan olan aminogluthetimidin adrenal steroid sentezini engellediğinin görülmesi ile başlamıştır (67). Bundan sonra medikal adrenalektomi dönemi başlamıştır (60). Yapılan klinik çalışmalarda aminogluthetimid ile %30-50 cevap alınmıştır (68-71). Yan etki olarak uyku hali, letarji, ataksi, cilt döküntüleri, iştah azalması, yorgunluk ve nadiren hiponatremi ile hipotansiyon görülür (47). Hidrokortizon eklendiğinde yan etkiler azalır(prednizolon 20 mg/gün) (4). Tedavi kesilir kesilmez adrenal steroid sentezi normale döner. Ooforektomi yapılmamış premenopozal vakalarda etkili değildir (16). Zaman içinde yan etkisi daha az ve çok daha etkili aromataz inhibitörleri keşfedilmiştir. Tablo I 'de değişik aromataz inhibitörleri gösterilmiştir (60) :

Steroid (2. kuşak) ve imidazol grubu aromataz inhibitörleri (3. kuşak) aminogluthetimidin yerini almaktadırlar. Zamanla opere meme kanserlerinde adjuvan olarak da kullanılmaları beklenmektedir (55). Hatta premenopozal hastalara bile yüksek etki güçleri nedeniyle uygulanmaları söz konusudur (60). Formestan bugüne kadar 300'den fazla postmenopozal ileri evre meme kanserli hastasında % 30 objektif cevap ortaya çıkarmıştır (72). Formestanın yan etkisi gayet sınırlıdır: enjeksiyon yerinde lokal ağrı ve steril abse. Yan etki yönünden tmx ile kıyaslanabilir bulunmuştur (72,73). Henüz adjuvan tedavi için izin alamamıştır (74). Aromataz inhibitörlerinin bulunmasından sonra adrenalektomi tarihi karışmıştır (9,20).

Tablo 1. Aromataz inhibitörleri

Grubu	Adı	Etkinlik	Preparat	Dozu	Yan etkiler
Glutethimide	Aminoglutethimid	1(=600 nmol/l)	Orimeten	250 mg Tbl 2x1/gün 1000 mg/gün'e kadar	Allerji,SSS,GİS
"	Pyridoglutethimid	0,5	-	Oral 200-400 mg/gün	-
Steroidler	Testololacton	0,1	-	oral0,2-2 g/gün	GİS-bulguları
"	Formestan	30	Lentaron depot	i.m.250-500mg/2hafta	Lokal reaksiyon
"	Atamestan	7	-	oral500mg/gün(2x1)	yok
"	MAD	20	-	oral10-1000 mg/hafta	yok
İmidazoller	Fadrozol	3000	Afema	oral3x0,3-2x2 mg/gün	GİS-yan etkisi
"	Letrozo	900	Femara	Oral 0.5-2.5 mg/gün	Baş ağrısı
Triazololler	Vorozol	900	Rivizor	Oral 2.5- 5-20 mg/gün	-
"	Anastrozol	200	Arimidex	Oral 1.0 mg/gün	Minimal,sistemik

F - LH-RH ANALOĞU :

Luteinize hormon releasing hormonu (LH-RH) 'un meme kanserlerinde başarı ile uygulanmaktadır. Hormonal manipülasyon içinde hipofizektominin tarihsel bir önemi vardır (6,9,20,55). Gonadotropin releasing hormon (GnRH) olarak da bilinen bu hormonların yardımı sayesinde premenopozal hastalar için söz konusu olan oofektomi gerekmemektedir (1,4,59). Bu analoglar İngiltere'de 1977'de kulanıma girmiştir (75). LH-RH analogu verilerek hastalarda medikal reversibl kastrasyon meydana getirilir (1,7,9,76,77). LH-RH analogu sadece östrojeni değil, prolaktini de suprese eder. Bunun sonucunda hücresele prolaktin reseptör sentezi de azalır. Hücresele gonadotropin reseptörlerine LH-RH analoglarının bağlanması ve lokal büyüme faktörlerinin de yardımı ile in vitro şartlarda proliferasyonu engelleyen bir netice ortaya çıkar (36,78). LH-RH hipotalamusta sentezlenir ve hipofiz portal sistemi aracılığı ile bu organa gelerek LH ve FSH salınımına neden olur (1,79). Bu analoglar ise buradaki reseptörleri bloke ederek LH ve FSH'nın hipofizden sekresyonunu önler ve gonadlara olan stimülasyonu ortadan kaldırır. Östrojen veya testosteron (prostat kanseri) yapımı bunun neticesi olarak durur (75,79). İlk

enjeksiyondan 3 hafta sonra blokaj ortaya çıkmaktadır (80). Tedavinin 8.haftasında hastaların % 80'inde östrojen düzeyi postmenopozal seviyelere inmektedir (76). Almanya'da çok merkezli olarak 4 hafta ara ile 3,6 mg goserelin subkutan (s.c.) uygulandığında 118 vakanın 12'sinde tam, 41'inde kısmi cevap alınmış, 33 hasta stabil kalmıştır (81). Ortalama % 50-70 hormonal cevap alınmaktadır (75,80). Hormon reseptörü negatif olanlarda da cevap alınabilmektedir. Bu analogların yan etkileri tolere edilebilir bulunmuştur (75,82). Ateş basması, libido kaybı, bulantı, vajende kuruluk, düşük tansiyon, uyku bozukluğu ve depresyon gibi yan etkiler vakaların %10'undan azında görülmüştür (1,81). Günümüzde leuprorelin, triptorelin, nafarelin, buserelin, goserelin gibi LH-RH analogları üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Piyasada carciniil, decapeptyl depot,suprefact ve zoladex adları ile bulunmaktadır (1,74,75,77,83). İki yıl süreyle kullanılması önerilmektedir (84). Remisyon elde edildikten sonra ortaya çıkan over yetmezlik radyasyon(radyomenoliz) uygulaması ile kalıcı hale getirilir (55,59,74). Ayrıca cerrahi oofektomi ile de kalıcı over yetmezliğini sağlamak mümkündür. Bu yaklaşımlarla tedavi maliyeti azaltılmış ve de hastalar 4 haftalık enjeksiyonlardan

kurtulmuş olur (4). LH-RH analogundan sonra ooferektomi de yapılabilir. Radyasyon uygulanacaksa 3 ay daha analog verilerek östrojen sentezi engellenmeye devam edilir (85). Kastrasyon sonrası hastalar postmenopozal olarak değerlendirilir (16,55,74,85). Yürütülmekte olan Zebra araştırması (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) standart CMF ile kimyasal reversibl kastrasyon yapan LH-RH analogunun premenopozal reseptör ve lenf nodu pozitif

hastalardaki sonuçlarını karşılaştırmalı verecektir (86).

Premenopozal hastalarda adjuvant hormon ablatif tedavi (ooferektomi) kural değildir. Yüksek risk taşıyan vakalar (3'den fazla lenf nodu tutulumu, grade 3/4, damar invazyonu) medikal hipofizer blokajla (LH-RH analogu) adjuvan olarak tedavi edilir ve prognozları iyileştirilir (55,75,79,80,84,87). Tablo II'de LH-RH analogları toplu olarak gösterilmiştir (1,74,76,81,83).

Tablo II. LH-RH analogları

Jenerik ismi	Piyasa ismi	Doz	Uygulama
Buserelin	ProFact,Suprefact	6,3 mg	8 hafta ara ile s.c.,nazal sprey
Goserelin	Zoladex,Decapeptyl depot Zoladex LA	3,6 mg 10,8 mg	4 hafta ara ile s.c. 3 ay ara ile s.c.
Leuprorelin	Leuprolide,Enantron	1 mg	4 hafta ara ile s.c.
Triptorelin	Carcinil	3,75 mg	4 hafta ara ile s.c.
Nafarelin	-	-	-

G-PROGESTERON:

Progesteron, hipofizin FSH, LH, ACTH salgısını azaltır. Bunun neticesinde diğerlerinin yanında serum östrojen düzeyi düşer. Megestrolacetat(MGA)'ın etkisi ile özellikle estron ve estronsulfat seviyesi azalır. MGA (Megace, Megestat) günde 160 mg oral verilir (16,55). Ayrıca kortikosteroid bağlayan globulin seviyesi de azalır ve bu medroxyprogesteronacetat (MPA) ile çok belirgindir (1). Öte yandan androstendionun estrona aromatisasyonu progesteron ile bariz bir artış gösterir, ancak andronstendion yapımı azalmıştır ve bunun karaciğerde yıkımı artmıştır (88). Progesteron reseptör-progesteron-kompleksinin etkisi ile östrojen ve androjen reseptörü yapımı azalır (down regülasyonu). Yapılan çalışmalarda, postmenopozal

hastaların östrojen üretiminin azalması ve östrojen reseptör yoğunluğunun düşmesi sonucu tümör içerisinde daha az östrojen saptanmıştır (1). Yüksek doz MPA'nın etkisi kompleks bir yapı gösterir. Esas etki hipofiz ön lobunun blokajı neticesi FSH, LH ve ACTH'nın düşmesidir (7,9). Bunun için 100 ng/ml MPA gereklidir. Hem premenopozal hem de postmenopozal etkilidir (4). Randomize çalışmalarda 500 mg/gün oral ve 1000 mg/gün oral (89), 500 mg/gün i.m. ve 1500 mg/gün i.m.(90), 500 mg/gün i.m. ve 1000 mg/gün i.m.(91) verildiğinde aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu nedenle 500 mg/gün MPA önerilir (4,92). MPA'nın bir diğer etkisi myeloprotektif olmasıdır. KT ile birlikte verildiğinde beklendiği kadar lökopeni olmaz (74,93). Bir başka etki antienflamatuvar olmasıdır ve ağrıyı bu yolla azaltır (1). Farlutal 250, 500 mg tbl ve 500, 1000 mg ampül formları bulunmaktadır (55).

Yan etki: Su tutulması, kilo artışı, tromboz ve emboli riski, hipertoni, kalp yetmezliği, tiroid hormonlarında düşme, diabetes mellitus regülasyonunda bozulma, görme bozukluğu, kramp başlıcalarıdır (1,16,47,55).

Genelde daha evvel hormon ablatif yöntemlerden yararlanmış ve sonra nüks etmiş vakalarda uygulanır (1,9,74). Bir de myeloprotektif, öforik ve iştah açıcı etkisinden yararlanır (1,74).

H - ANTİPROGESTERON :

Antiprogesteronlar hormon bağımlı meme kanserlerinde kullanılan yeni ajanlardır. En önemli temsilcileri mifepriston ve onapriston'dur. Hücrel progesteron reseptörlerine bağlanarak etkilerini açığa çıkarırlar (94). Östrojen reseptör sentezini azaltmazlar. Östrojensiz ortamda tümör hücrelerini Go/G1 fazında tutar. Ayrıca tümör hücrelerinin diferansiyasyonuna katıldığı sanılmaktadır (95). Hayvan deneylerinden, antiprogesteron ve antiöstrojen kombinasyonunun additif etki gösterdiği anlaşılmaktadır (1). Tedavide yararlanabilmek için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Sorun yaratan en önemli yan etki antiöstrojenik etkilerdir (16,95). Yeni mifepriston analogu daha az yan etki ve daha yüksek reseptör afinitesi ile başarı vaatmektedir (96).

I - ÖSTROJEN :

Östrojen preparatları eskiden nadiren postmenopozal ve ilerlemiş meme kanserlerinde kullanılırdı (16). Östrojenin hipotalamusa etki ederek LH ve prolaktin sekresyonunu önlediği ileri sürülmüştür (1). Bir östrojen derivativesi olan fosfestrol (Honvan, 1200 mg/gün infüzyon) ile steroid olmayan diethylstilbestrol (DES, 1-3 mg/gün oral) en çok araştırılmış olan östrojen preparatlarıdır (47,97). Öte yandan meta analiz sonuçlarına göre östrojen replasmanı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki yoktur (98,99). Başka bir çalışmada 15 yıldan fazla östrojen replasman tedavisi gören kadınlarda meme kanseri riski artmıştır (100). Başka bir yan etki endometriyum kanser riskini artırmasıdır (16). Şiddetli yan etki ve bu arada geliştirilen başarılı diğer tedavi yöntemleri nedeniyle östrojen

günümüzde ileri evre meme kanserlerinde bile kullanılmamaktadır (1,47).

K - ANDROJEN :

Eskiden postmenopozal, kemik metastazı ve ağrısı olan meme kanserlerinde kullanılırdı. Androjen reseptörü pozitif hasatalarda % 20 oranında etkilidir (16). Ağır yan etkiler gözlenmiştir (47). Antiöstrojen tedavinin yerleşmesinden sonra yan etkisi çok olan androjenler meme kanserleri için tarihe karışmıştır (1,74).

L - KORTİKOİDLER :

Katabolik, antienflamatuvar ve sitostatik etkileri nedeniyle meme kanserlerinde zaman zaman başvuru kortikoidler, hipofizer blok ile ACTH sekresyonunu önler (1). Bugün için en önemli kullanım alanı acil onkolojik sorunlarda antiödem tedavisidir (1,4). Ayrıca KT öncesi antiemetik etkisinden yararlanır (55,101). Ülser, osteoporoz, su ve tuz retensiyonu, enfeksiyona eğilim, psikoz, Cushing sendromu, diabet regülasyon bozukluğu gibi bilinen yan etkileri nedeniyle dikkat edilmelidir (16,47).

KEMOPREVENSIYON :

Kanserden korunmak için yapılan çalışmalar henüz sürmektedir. Bunlardan birisi de östradiol metabolizmasını kamçılayıcı gıda alımı üzerindedir (102). Indol-3-carbinol alımının artması ile östradiolün karaciğerde hidrosilasyonu % 50'den fazla artmaktadır (103). Hayvan deneylerinde hipofizektomi, ooferektomi ve antiöstrojen ile additif hormon tedavisi tümör oluşumunu anlamlı azılmakta veya tam önlemektedir (102,104). Adjuvant tamoxifen tedavisiyle sağlam memenin kansere yakalanma riski kontrol grubuna göre % 35-40 azaltılmaktadır (7,13,105). Kadınlarda 35 yaş öncesi ooferektomi yapılması meme kanseri riskini düşürür (6). Bugün için kesin korunma bilateral mastektomidir (3). Kemoprevensiyon çalışmaları sürmektedir (9,106,107).

HORMON TEDAVİSİNİN PRENSİPLERİ :

a) Hormon üreten organların cerrahi veya medikal olarak ortadan kaldırılması (hormon ablatif yöntem),

- b) Östrojen düzeyinin veya onun klinik etkinliğinin medikal yöntemlerle azaltılması (hormon additif yöntem),
c) Östrojen- ve progesteron reseptörlerinin medikal reversibl blokajı (örnek: Tamoksifen, LH-RH analogu) (16,86).

Bilateral oofektomi geçirenler postmenopozal olarak değerlendirilir (16,55). Overlere kastrasyon düzeyinde ışın alan hastalar 3 aydan sonra postmenopozal evreye girerler (16). LH-RH analogları kullanan vakalar 8 haftadan itibaren hormon statüsü olarak postmenopozaldır (55,74,85).

"Hastalık yok,hasta vardır" sözü en çok kanserler için geçerlidir (16).

ADJUVAN HORMON TEDAVİSİ :

1-POSTMENOPOZAL HASTALAR:

Standart hormonal tedavi tamoksifen verilmesidir (13,55,74,82).

Okkült metastazlar olabileceğinden sistemik adjuvan HT endikedir (23,35,108).

a) Meme kanserlerinde östrojen reseptör pozitifliği % 60 civarındadır (4,23,109).

b) Östrojen reseptörü pozitif hastalarda etkinliği % 50-60'dır (4,6,13,110,111).

c)Progesteron reseptörü de pozitif ise etkinlik % 80'lere çıkmaktadır (6,9,13).

d) Östrojen reseptörü pozitif hastalarda 5 yıllık nüks oranı % 8-10'dur (35).

e) Hastanın yaşı ilerledikçe etkinliği daha fazla olmaktadır (13,35,102).

f) Aksillada lenf nodu 4'ten az ise etkilidir (35,110).

g)Lenf nodu negatif vakalarda 5 yıllık nüks oranı %19 iken, pozitiflerde bu oran % 65'tir (112,113).

h) Tümör boyutu büyüdükçe nüks oranı artar. Bir cm'den küçük tümörlerde nüks oranı 10 yılda %10'dur (35).

i)Reseptör negatif vakalarda da %10 civarında etkinlik saptanmıştır (6,12).

j) Östrojen reseptörü negatif vakaların prognozu kötüdür,erken nüks gösterirler (16,35).

k)Tamoksifen menopoz, lenf nodu ve reseptör durumlarından bağımsız olarak da etkilidir (31).

l) Tamoksifeni 2 yıldan fazla alanlarda nüks oranı yarıya inmektedir (35,36).

m) Bazı histolojik tiplerde prognoz iyidir: medüller, tübüler, müsinöz veya koloidal ve papiller kanser gibi (35,110).

n) Duktal karsinoma in situ'nun prognozu çok iyidir (35,111).

o) Fokal invaziv kanserlerin prognozu iyidir (9,111).

-Günlük doz 20-40 mg tbl şeklindedir (4,13,50,74).

Günde 20 mg yeterlidir (74,110).

-Uygulama 2 yıldan az olmamalıdır (6,13). En çok 5 yıl verilmelidir (55,74,110,114).

-Postmenopozal hastalarda eskiden uygulanan hormon ablatif yöntemlere gerek yoktur.

Aromataz inhibitörü adjuvan tedavi olarak henüz kabul görmemiştir (74).

Tedavi sırası: Tamoksifen, aromataz inhibitörü, progesteron (13,86).

2-PREMENOPOZAL HASTALAR:

Yerleşmekte olan tedavi yaklaşımı LH-RH analoglarıdır (55,74,102,110).

Tmx'in 40 mg/gün verilebileceği görüşünde olanlar vardır (74,110). Bizim uygulamamız, tamoksifenin 10 mg x 2 dozunda verilmesi şeklindedir.

LH-RH analogları pahalı olduğundan, bunun yerine tamoksifen premenopozal reseptör pozitif hastalarda verilir ve klinik başarı elde edilir.

-Tmx rutin verilmez (reseptör bakılmaksızın), çünkü klinik deneyimler yetersizdir (3).

-Kemoterapi verilmesini savunanlar ağır basmaktadır (özellikle reseptör negatif ve aksiller lenf nodu pızitif ise) (1,4,6,13,74,111).

-Lenf nodu pozitif vakalara adjuvan KT verilmesinde görüş birliği vardır (1,4,82,102,110).

Tedavi sırası: LH-RH analogu veya oofektomi (veya tamoksifen), aromataz inhibitörü, progesteron (1,86,111).

LOKAL NÜKSTE TEDAVİ:

-Cerrahi ve RT ile tedavi edilmesi görüşü hakimdir (55,102,110). Özellikle daha evvel adjuvan RT almayan vakalar mutlaka radyoterapi ile tedavi

edilir.

-Bunlardan sonuç alınmaz ise hormonal tedavi (özellikle lenfanjiozis kutis varsa) (110).

-Topik antitümöral ajan uygulanabilir (Yurdumuzda preparatı bulunmamaktadır).

UZAK METASTAZDA TEDAVİ:

1-POSTMENOPOZAL HASTALAR:

Hormonal tedavi seçilecekse, tamoksifen ilk seçilecek hormonal ajandır (1,4,9). Daha evvel tamoksifen alan olgulara relaps durumunda aromataz inhibitörü verilir.

-Özellikle ilk uygulamada hormonal tedaviye cevap varsa ikinci HT'ye de cevap olur (55,74).

-İlk tedavini üzerinden 12 aydan fazla süre geçmişse hormonal manipulasyona cevap beklenebilir (55,74,102).

-Hormon reseptörleri pozitif ise HT'ne cevap alınabilir (4,74,102,110).

-Tümör kitlesi küçük ve ilerlemesi yavaş olan olgularda HT'ye cevap vardır (110).

-Tek organ sisteminde ve özellikle kemiklerdeki metastazlarda HT'ye cevap alınır (102,110). Deri ve soliter akciğer metastazı bulunan vakalar HT'ye iyi cevap verirler.

-Genel durumu iyi hastalar HT'ye daha iyi cevap verirler (55,74,110).

-Geriatric hastalarda 2.HT diğerlerine kıyasla daha etkilidir (102,111).

-HT'ye cevap beklenmeyen vakalara KT verilir (1,4,55,74,102).

-Cerrahiden kısa süre sonra rekürrens olursa KT tercih edilir (57).

2.sırada aromataz inhibitörü ve 3. sırada progesteronlar ve diğerleri (antiprogesteron, androjen gibi) (4,55,74,102) palyatif hormonal tedavi olarak seçilir.

2-PREMENOPOZAL HASTALAR:

Metastazda seçilebilecek ilk ajan LH-RH analogudur (4,9,74,102). Bunun pahalı olması

nedeniyle cevap alınan hastalarda mütakiben radyasyonla oofektomi yapılır (4,55,74). Oofektomiden sonra hastalar postmenopozal olarak değerlendirilir (16,55).

2.sırada gerekirse progesteronlar palyasyon amacıyla seçilebilir (4).

Metastaz durumunda hemen daima KT'nin önceliği vardır (6,7,9,82).

ERKEK MEME KANSERLERİNDE TEDAVİ:

Tüm meme kanserlerinin sadece %1'ini oluşturur. İlk tanı 60-70 yaşlarında ve kadınlardan 10 yıl daha geç konur (4,102).

Teşhis konduğunda kadınlara nazaran daha ileri evrelere ulaşmış olur (9,102).

Aksilla lenf nodu tutulumunun prognoza olan etkisi kadınlarla aynıdır (102).

Östrojen reseptör pozitifliği % 80'in üzerinde bir oranla kadınlardan yüksektir (4,6,115).

Kadın meme kanserleri ile aynı tedavi prensipleri geçerlidir (4,6,9,55,74,116,117).

Hormonal tedavide başarı oranı % 50-60 ile kadınlardan yüksektir ve ortalama 12 aylık cevap süresi bulunmuştur (4,6).

Adjuvan ve palyatif yaklaşımlar kadınlardan farklı değildir (55,74,116,117).

Oofektomi yerine orşektomi yapılır. Vakaların % 50-70'inde cevap alınır (1,6,7,58,59,102).

Prognozu daha kötüdür (1,4,9,74).

Meme dokusunun küçüklüğü nedeniyle tümör daha sık ve hızlı, lokal ve sistemik yayılır (55).

Aksilla negatif hastalarda 5 yıllık yaşam %90 iken, pozitif hastalarda %59 bulunmuştur (118).

Metastaz durumunda LH-RH analogları, antiöstrojen (tamoksifen), aromataz inhibitörleri, yüksek doz progesteron (MPA) ve antiandrojen (Flutamid) ile cevap alma ihtimali vardır (4,102).

2.HT'ye cevap oranı % 30-50 olarak bildirilmiştir (6).

Yüksek risk taşıyan ve metastazı olan hastalara öncelikle KT verilir. Elde edilen sonuçlar kadınlarla kıyaslanır bulunmuştur (4,6,102).

KAYNAKLAR

1. Possinger K. Hormonelle Behandlungsmassnahme. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds). *Internistische Onkologie*. Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1994, pp190-199.
2. Beatson GT. One treatment of inoperable cases of carcinoma of the mammary suggestion for a new method of treatment with illustrative cancer. *Lancet* 1896;2:104-107.
3. Jensen EV, Greene GL, Closs LE, et al. Receptors reconsidered. A 20-years perspective. *Recent Prog Horm Res* 1982;38:1-34.
4. Seeber S, Becher R. Mammakarzinom. In: Seeber S, Schütte J (eds). *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1995, pp 892-920.
5. Miller A. Incidence and demographics. In: Harris JR (ed). *Breast disease*. 1991, pp 229-232.
6. Sherman CD, Hossfeld DK. Meme kanseri. In: Hossfeld DK (ed). *Manual of clinical oncology*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1992, pp 236-253 (türkçe baskı).
7. Harris JR, Morrow M, Norton L, et al. Malignant Tumors of the breast. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. (5 th ed.) J.B. Lippincott, Philadelphia 1997:1557-1616.
8. Fisher B. Malignancies of the breast. In: Cameron RB (ed). *Practical oncology*. Connecticut. Appleton & Lange 1994, pp 417-434.
9. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, principles and practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1993:12 64.
10. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi, 1991-1992. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Bşk. No: 552, Ankara 1994, p 24 ve p 58.
11. Ananysmus (EBCTCG). Ovarian ablation in early breast cancer: phoenix arisen? *Cancer* 1992,11:95.
12. Cole MP, Jonas CTA, Todd TDH. A new antiöstrogegenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI 46 474. *Br J Cancer* 1971;25:270-275.
13. Schmid N, Bastert G, Kaufmann M. Antiöstrogeene. In: Becher R (ed). *Die Systemtherapie des Mammakarzinoms*. Ciba-Geigy Verlag, Wehr 1995, pp 9-18.
14. EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy- Part I. *Lancet* 1992;4:1-15.
15. EBCTCG. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy- Part II. *Lancet* 1992;11:71-85.
16. Dinçtürk C. Hormonal onkoloji. Türk Tarih Kurumu Basimevi, Ankara 1986.
17. Eckhardt S. Sistemik tedaviler. In: Hossfeld DK (ed). *Manual of clinical oncology*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg 1992, pp 119-133 (türkçe baskı).
18. Cocconi G, et al. Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:581-588.
19. Kardinal CG, et al. Chemoendocrine therapy vs. chemotherapy alone for advanced breast cancer in postmenopausal women: preliminary report of a randomized study. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3:365-372.
20. Krook JE, et al. Randomized clinical trial of cyclophosphamide, 5-FU, and prednisone with or without tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast. *Cancer Treat Rep* 1985;69:355-361.
21. Cavalli F, Beer M, Martz G, et al. Gleichzeitige oder sequentielle Hormono/Chemotherapie sowie Vergleich verschiedener Polychemotherapien in der Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms. *Schweiz med Wschr* 1982;112(22):774-783.
22. Ananysmus. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *Lancet* 1987;2:191-192.
23. Kurz C, Scholten C, Zielinski C, et al. Adjuvante Hormontherapie bei lymphknotennegativen Mammakarzinompatientinnen in der Postmenopause. *Dtsch med Wschr*

- 1992;117:1943-1946.
24. Jensen EV. The pattern of hormone receptor interaction. In: Griffiths K, Pierrepoint CG (eds). *Some aspects of aetiology and biochemistry of prostatic cancer*. Alpha Omega Alpha, Cardiff 1970, pp151-169.
 25. Maas H, Jonat W. Steroidrezeptoren im Mammakarzinom. *Geburtsh u Frauenheilk* 1979;39:761.
 26. Jonat W. Endokrine Therapie des Mammakarzinoms. In: Jonat W (ed). *Das Mammakarzinom: Aktuelle Diagnostik und Therapie*. Edition Medizin, Weinheim 1991: p 375.
 27. Baum M, Brinkley DM, Dosset JA, et al. Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Analyse at eight years by Nolvadex Adjuvant Trial Organisation (NATO)*. *Brit J Cancer* 1988;57:608-611.
 28. De Placido S, Gallo C, Marinelli A, et al. Steroid hormone receptor levels and adjuvant tamoxifen in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treatm* 1990;16:111-117.
 29. Scottish Cancer Trials Office: Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer. *The Scottish Trial*. *Lancet* 1987;II:171-175.
 30. Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG). The effect of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer; an overview of 61 randomized trials among 28 896 women. *New Engl J Med* 1988;319:1681-1692.
 31. Fisher B, Redmond C, Brown A, et al. Adjuvant chemotherapy with and without tamoxifen in the treatment of primary breast cancer. 5-years results from the NSABP trial. *J clin Oncol* 1986;4:59-471.
 32. NATO: Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in management of early breast cancer. *Analysis at six years*. *Lancet* 1985;1:836-839.
 33. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast. The past decade. *N Engl J Med* 1980;302:17-30.
 34. Henderson IC. Adjuvant systemic therapy of early breast cancer. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW (eds). *Breast diseases*. J.B. Lippincott, Philadelphia 1987, pp 24-53.
 35. Baltalı E. Erken evre meme kanserlerinde adjuvan tedavi prensipleri. *THOD* 1994;4(2):77-85.
 36. Consensus statement. National Institutes of health consensus development panel. 1992, pp 1-5.
 37. Becher R. Die Systemtherapie des Mammakarzinoms. Ciba-Geigy Verlag, Wehr 1995 p 7.
 38. Rossner S, Wollgren A. Serum lipoproteins after breast cancer surgery and effects of tamoxifen. *Atherosclerosis* 1984;53:339-346.
 39. Love RR, Newcomb PA, Wiebe DA, et al. Effect of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82: 1327-1332.
 40. Bruning PF, Bomfrer JM, Hart AA, et al. Tamoxifen serum lipoproteins and cardiovascular risk. *Br J Cancer* 1988;58:497-499.
 41. Baykal Y, Kömürcü Ş, Özet G, et al. Meme kanserli hastalarda tamoxifen tedavisinin plazma lipid ve lipoproteinleri üzerine etkisi. *Acta Oncologica Turcica* 1995;28(1-2):9-11.
 42. Bagdade JD, Wolter J, Subbaiah PV, Ryan W. Effects of tamoxifen treatment on plasma lipids and lipoprotein lipid composition. *J Clin Endocrinol* 1990;70:1132-1135.
 43. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.
 44. Harris JR, Lippman ME, Veronesi LJ, Willett W. *Breast cancer (Third of three Parts)*. *N Engl J Med* 1992;327:473-499.
 45. Elledge RM, McGuire WL, Osborne K. Prognostic factors in breast cancer. *Semin*

- Oncol* 1992;19:244-253.
46. Curtis RE, Boice JD, Stovall M, et al. Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1745-1751.
 47. Kaufmann M, Kubli F, Drings P, Burkert H. *Medikamentöse Therapie des Genital- und Mammakarzinoms*. Karger Verlag, Basel-München-Paris 1986, pp 38-78.
 48. Patterson JS, Battersby LA, Edwards DG. Review of the clinical pharmacology and international experience with tamoxifen in advanced breast cancer. In: Iacobelli S, Lippman ME, et al (eds). *The role of tamoxifen in breast cancer*. Raven Press, New York 1982, pp 17-33.
 49. Howell A, Defriend D, Robertson J, et al. Response to a specific antioestrogen (ICI 182 780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995;7:29-30.
 50. Ratqvist LE, Johansson H, Signomklao T, et al. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87(9): 645-651.
 51. Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1013-1017
 52. Fisher B, Redmond CK, Wolmark N, Study-Group. Long term results from NSABP trials of adjuvant therapy for breast cancer. In: Salmon SE (ed). *Adjuvant therapy of cancer*. V. Grune and Stratton Orlando 1987, pp 283-295.
 53. Manni A, Pearson OH. Antiöstrogen induced remissions in premenopausal women with stage IV breast cancer: effects on ovarian function. *Cancer Treatm Rep* 1980;64: 779-785.
 54. Vogel CL, Grean MR, Jones SE, et al. Phase II trial of toremifene, a new antiestrogen, in patients failing tamoxifen. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1991;10: 72.
 55. Preiss J. Zytostatische Therapie solider Tumoren. In: Wolff HP, Wehrauch TR (eds). *Internistische Therapie 1994/95*. Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 1994, pp 720-779.
 56. Kim N, Furth J. Relation of mammary tumors to mammotropes, II. Hormone responsiveness of 3-methylcholantrene induced mammary carcinomas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;103:643-645.
 57. Stoll B. *Endocrinotherapy in malignant disease*. W.B. Saunders, Philadelphia 1972.
 58. Farrow J. The management of metastatic breast cancer by hormone manipulation. *Acad Med* 1962;38:151-162.
 59. Farrow J, Adair F. Effect of orchiectomy on skeletal metastases from cancer of the male breast. *Science* 1942;95:654.
 60. Höffken K. Aromatasehemmer in der Hormontherapie des Mammakarzinoms. In: Becher R. *Die Systemtherapie des Mammakarzinoms*. Ciba-Geigy Verlag, Wehr 1995, pp 19-28.
 61. Henderson IC, Canellos GP. Medical progress. *Cancer of the breast: the past decade*. *N Engl J Med* 1980;302:78-90.
 62. Santen RJ, Henderson IC. A comprehensive guide to the therapeutic use of aminogluthetimide. Karger Publ., Basel-London 1981.
 63. Dao TL, Nemato T. Steroid receptors and response to endocrine ablations in women with metastatic cancer of the breast. *Cancer* 1980;46:2779-2782.
 64. Brodie A. Inhibition of estrogen biosynthesis: An approach to treatment of estrogen dependent cancer. In: Iacobellis, et al (eds). *Hormones and cancer*. Raven Press, New York 1980, pp 507-514.
 65. Wells S, Santen R, Lipton A, et al. Medical adrenalectomy and aminogluthetimide: Clinical studies in postmenopause patients with metastatic breast carcinoma. *Ann Surg* 1978;187:457-484.
 66. Nemoko T. *Cancer* 1966;19:421.
 67. Coombes RC, Powles TJ, Ford HT, et al. *Breast cancers management*. Academic Press Publ., London 1981.
 68. Gale KE. Treatment of advanced breast cancer with aminogluthetimide. A 14-year experience.

- Cancer Res* 1982;42:3389-3396.
69. Harris AL, Powles TJ, Smith IE, et al. Aminoglutethimide for the treatment of advanced postmenopausal breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:11-17.
 70. Höffken K, Miller AA, Miller B, et al. Aminoglutethimide without hydrocortisone in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1153-1157.
 71. Santen RJ, Worgul TJ, Samojlik E, et al. A randomized trial comparing surgical adrenalectomy with aminoglutethimide plus hydrocortisone in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981;305:545-551.
 72. Höffken K, Jonat W, Possinger K, et al. Aromatase inhibition with 4-hydroxyandrostenedione (formestan) in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 1990;8:875-880.
 73. Combes RC, Goss P, Dowsett M, et al. 4-hydroxyandrostenedione (formestan) in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Lancet* 1984;2:1237-1239.
 74. Preiss J, Dornhoff W, Hagmann FG, et al (eds). *Onkologie 1996*. Lintz-Druck Trier, Saarbrücken 1996, pp 116-130.
 75. Nicholson RI. Clinical pharmacology of LHRH agonists (Zoladex) in breast cancer. In: Blamey RW (ed). *The Nottingham Proceedings*. Parthenon Publishing Group, Carurforth 1990, pp 17-28.
 76. Brambilla C, Escobedo A, Artioli R, et al. Medical castration with goserelin: A conservative approach to premenopausal breast cancer. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1990;9:A 107.
 77. Furr BJA, Hutchinson FG, Valcaccia BE. Treatment of breast cancer with gonadotrophin releasing hormone analogues: preclinical studies with Zoladex. In: Blamey RW (ed). *The Nottingham proceedings*. Parthenon Publishing Group, Carurforth 1990, pp 3-16.
 78. Neri C, Blangy D, Schatz B, et al. Direct inhibiting effects of (D-TRP 6) gonadotropin releasing hormone on the estrogen sensitive progression of polyoma virus-induced mammary tumors in athymic mice. *Cancer Res* 1990;50:5892-5897.
 79. Naor Z. Mechanism of action/of GnRH upon gonadotrophin release and synthesis. In: Lunenfeld B, Insler V (eds). *GnRH analogues*. The Parthenon Publishing Group, Carurforth 1993, pp 27-36.
 80. Kaufmann M. GnRH agonist Zoladex treatment in pre-and perimenopausal women with metastatic breast cancer: A review of the international experience. In: Blamey RW (ed). *The Nottingham Proceedings*. Parthenon Publishing Group, Carurforth 1990, pp 29-39.
 81. Kaufmann M, Jonat W, Kleeberg U, et al. Mass for the German Zoladex Trial Group: Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1113-1119.
 82. Becher R. Die Systemtherapie des Mammarkarzinoms. *Wehr: Ciba-Geigy Verlag* 1995:89-92.
 83. Insler V, Lunenfeld B. Application of GnRH analogues in the treatment of female infertility. In: Lunenfeld B, Insler V (eds). *GnRH analogues*. Parthenon Publishing Group, Carurforth 1993, pp 37-48.
 84. Simpson KL. An LHRH analogue in early breast cancer: Clinical trial programme. In: Blamey RW (ed). *The Nottingham proceedings*. Parthenon Publishing Group, Carurforth 1990, pp 51-55.
 85. Kaufmann M, et al. *Dt Aertzteblatt* 1995;92:A-2189-2192.
 86. Jonat W, Eidmann H. Die Chemo- und die Hormontherapie des Mammarkarzinoms. In: Roth SL, Bender HG, Ganzer U, et al (eds). *Klinische Onkologie 94/95*. Schweizerische Rundschau für Medizin, Düsseldorf 1994, pp 236-239.
 87. Kiesel L. GnRH analogues in the treatment of cancer of the breast and the reproductive

- organs. In: Lunenfeld B, Insler V (eds). GnRH analogues. Parthenon Publishing Group, Carurforth 1993, pp 123-138.
88. Classen S, Possinger K, Wilmanns W. Progesterin (MPA) and antiprogesterin (ZK 98 299): Influence on proliferation, hormone receptor expression and estrogen production of human breast cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:427.
 89. Robustelli Della Cuna G, Calciati A, Strada MRB, et al. High dose medroxyprogesterone acetate (MPA) treatment of metastatic carcinoma of the breast: A dose-response evaluation. *Tumori* 1978; 64:143-149.
 90. Pannuti F, Martoni A, Di Marco AR, et al. Prospective randomized clinical trial of two different high dosages of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1979;15:593-601.
 91. Mattsson W. Current status of high dose progesterin treatment in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3:231-235.
 92. Becher R, Miller AA, Höffken K. High dose medroxyprogesterone acetate treatment in advanced breast cancer. *Cancer* 1989;63:138-143.
 93. MPA-Hematology Italian Cooperative Group: Protective effect of high-dose medroxyprogesterone acetate (HD-MPA) on hematological toxicity induced by chemotherapy for advanced solid tumors: A multicentric controlled clinical trial. *Chemioterapin* 1986;5:134-139.
 94. Bardon S, Vignon F, Mountcourrier P, et al. Steroid receptor-mediated cytotoxicity of an antiestrogen and an antiprogesterin in breast cancer cells. *Cancer Res* 1987;47:1441-1448.
 95. Schneider MR, Michna H, Nishino Y, et al. Antitumor activity of the progesterone antagonists ZK 98 199 and RU 38 486 in the hormone-dependent MXT mammary tumor model of the mouse and the DMBA-and the MNU-induced mammary tumor models of the rat. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:691-701.
 96. Schneider MR, Michna H, Nishino Y, et al. Tumor-inhibiting potential of ZK 112 993, a new progesterone antagonist, in hormone-sensitive, experimental rodent and human mammary tumors. *Anticancer Res* 1990;10:683-688.
 97. Rose C, Mouridsen HT. Endocrine management of advanced breast cancer. *Hormon Res* 1989;32:189-197.
 98. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause-bone or bane? *Med J Aust* 1988;148: 213-214.
 99. Henry JB. The postmenopausal estrogen/breast cancer controversy. *JAMA* 1992;268:1900-1902.
 100. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991;265:1985-1990.
 101. Stool B. Endocrine therapy in malignant disease. W.B. Saunders, Philadelphia 1972.
 102. Possinger K. Mammakarzinome. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds). *Internistische Onkologie*. Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1994, pp 403-423.
 103. Michnovicz JJ, Brodlow HL. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-5-carbinol in humans. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:947-949.
 104. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46 474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinoma. *Eur J Cancer* 1976;12:419-424.
 105. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, et al. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1991;83:1450-1459.
 106. Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE, et al. Chemoprevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989;14:23-31.
 107. Powles TJ, Tillyer CR, Johns AL, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Uptade of the Royal Marsden Hospital pilot programm. *Eur J Cancer* 1990;26:680-684.
 108. Krienberg R, Melchert F. Grundsätze der Chemo-, Hormon- und Immuntherapie. *Gynaekologie und Geburtshilfe* 1988;3:2-16.
 109. Lippman ME, Allegra JC. Quantitative estrogen receptor analysis. *Cancer*

- 1980;46:2829.
110. Heidemann E. *Therapieschemata-Onkologie und Haematologie*. Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore 1996, pp 1-22.
111. Kaufmann M. *Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms*. In: Becher R(ed). *Die Systemtherapie des Mammakarzinoms*. Ciba-Geigy, Wehr 1995, pp 41-48.
112. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. *Management and survival of femali breast cancer*. *Cancer* 1980;45:2917-2924.
113. Fisher B, Slack NH, Bross DJ. *Cancer of the breast. Size of neoplasm and prognosis*. *Cancer* 1969;24:1071-1080.
114. Fronander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al. *Adjuvant tamoxifen in early breast cancer*. *Lancet* 1989;1:117-119.
115. Gupta ML, Cohen L, Rosenbaum C. *Estrogen-reseptors in male breast cancer*. *Cancer* 1980;46:1781-1784.
116. Bagley C, et al. *Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast*. *Am J Clin Oncol* 1989;10:55-60.
117. Patel H, et al. *Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer*. *Cancer* 1989; 64:1583-1585.
118. Heller K, Rosen P, Schattenfeld D. *Male breast cancer: A clinicopathologic study of 97 cases*. *Ann Surg* 1978;188:60-65.