

Hormon Replasman Tedavisi ve Meme Kanseri

Abdullah TURFANDA *, Ahmet BÜYÜKÖREN**, Süleyman Engin AKHAN***

* Prof.Dr.İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Doç.Dr.İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Uz.Dr.İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İSTANBUL

HRT (Hormon Replasman Tedavisi) ile meme kanseri arasındaki ilişki yıllardır tartışma konusudur. HRT'nin ilk yıllardaki kullanımı ile ortaya çıkan meme kanseri insidansındaki artış, bu tedaviden korkularak uzaklaşılmasında sebep olmuştur. Fakat günümüzdeki sonuçlar, yarar ve zarar dengeleri göz önünde bulundurulduğunda risk oranlarının tedaviyi önleyecek oranda yüksek olmadığını göstermektedir.

Meme kanseri riskinin, özellikle kadının menapozu girdiği dönemde artması, üzerinde durulması gereken önemli noktadır. 50 yaşındaki bir kadın, hayatının geri kalan kısmında %10 oranında meme kanserine yakalanabilmekte ve %3 oranında bu hastalıktan ölebilmektedir. Riskin artmış olduğu bu dönemde HRT'nin bu riski arttırmadığı tartışma konusu olmuş ve östrojenin potansiyel onkogenik riski araştırılmıştır. 1970'li yıllardan beri bu konuda 40'dan fazla yazı ve 6 metaanaliz yayınlanmıştır (1-6). Genellikle üzerinde durulan sorular aşağıda belirtilmiştir:

1. Östrojenin kullanım süresi, dozu, verilme şekli ve tipinin rölatif risk (RR) üzerine etkisi nedir?
2. Progesteron eklenmesinin RR üzerine etkisi var mıdır ?
3. Prognozu nasıl etkiler ?
4. Selim meme hastalıklarında kullanılır mı ?

Geliş Tarihi: 27.08.1997

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet BÜYÜKÖREN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
34290 Çapa-Topkapı, İSTANBUL

Yazımızda bu soruları, yayınlanmış metaanalizlerin ve çalışmaların ışığında yanıtlamaya çalışırken, HRT kullanımını sırasında ortaya çıkan problemlerin çözümünde hastalarına HRT öneren doktorlara yol göstermeyi amaçladık.

HRT kullanım süresi RR' i etkiler mi?

1970'li yıllardan ben yapılan çalışmaların çoğunda 5 yıldan az süreli HRT kullanılmış ve RR 1.0-1.07 arasında bulunmuştur. Ancak yapılan metaanalizlerde 5 yıla kadar HRT kullanımında meme kanser riskinin artmadığı ifade edilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1'de de görüldüğü gibi uzun süreli kullanımlarda % 25-30'luk bir risk artışı saptanmıştır. Bu çalışmalarda uzun süreli kullanımlarda RR'in arttığı ancak 5 yıldan kısa süreli kullanımda riskin artmadığı savunulmaktadır (2-6).

1995 yılında ise 4 yeni ve geniş kapsamlı çalışma yayınlanmıştır. 1. çalışma bu güne kadar yapılmış en geniş çalışmadır. "Nurse Health Study" 1976 yılından, 1992 yılına kadar olan zaman süreci içinde 121.700 hemşirenin katılımı ile gerçekleştirilmiş bir çalışmadır (7). Bu çalışmada 5 yıla kadar HRT kullanımında risk artışı olmadığı 5-10 yıl arasındaki kullanımlarda RR'in 1.36, 10 yıl ve üzerindeki kullanımda ise RR'in 1.46'ya çıktığı gösterilmiştir. 60 yaşındaki bir kadının 5 yıl içinde meme kanseri olma riski % 1.8'ken bu çalışmaya göre HRT kullanımında bu risk % 3'e yükselmektedir. Tedavi kesildiğinde ise RR 2-4 yıl yüksek kalırken takiben 0.8'e düşer. Bu çalışmanın önemli bir diğer sonucu ise daha önce hormon kullanmış olanlarla, hiç kullanmamış olanlar arasında önemli bir fark olmadığını gösterilmiş olmasıdır (7).

Tablo 1. Metaanalizlerde HRT kullanım süresi ile meme kanseri riski arasındaki ilişki

Araştırmacılar	Çalışma Sayısı	Daha önce HRT Kullananlarda RR	Süre	RR
Dıypont (2)	28	1.07		
Steinberg (3)	16	1	> 15 sene	1.2
Sillerio (5)	37	1.06		
Grady (4)	39	1.01	> 8 sene	1.25
Colditz (6)	31	1.02	> 10 sene	1.23

Tablo 2. HRT kullanım süresi ve RR arasındaki ilişki

Kullanım Süresi	RR
10 yıldan fazla bir süre önce HRT kullananlar	0.8
Son 10 yıl içinde 5 seneden az HRT kullananlar	1.4
Son 10 yıl içinde 5 seneden fazla HRT kullananlar	1.7

2. çalışma Vecchia'nın yaptığı bir çalışmadır (Tablo 2). İlaç kullanımını 10 yıldan fazla bir süre önce kesenlerde meme kanser riskinin olmadığını (RR: 0.8), buna karşılık son 10 yıl içinde 5 seneden az HRT kullananlarda riskin 1.4, 5 seneden fazla kullananlarda ise 1.7 olarak saptandığını bildirmiştir (9).

Stanford'un yaptığı çalışmada ise HRT ile meme kanseri arasında bir ilişki saptanamamıştır (10). Bu çalışmada RR 0.8 olarak bulunmuştur. Newcomb'un yaptığı çalışmada Stanford'un yaptığı ile aynı paralelliktedir ve meme kanseri ile HRT arasında bir ilişki saptanamamıştır (RR: 1.05) (11).

HRT Dozu ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki

Ayrıntıları Tablo 3'de de görüldüğü gibi bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi östrojenin dozu ve meme kanseri gelişme olasılığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Brinton daha önceki çalışmalarında yüksek doz östrojen ile RR arasında ilişki olduğunu bildirdiği halde 1980 yılında yaptığı çalışmada böyle bir risk olmadığını bildirmiştir (14). VVing'o'da yaptığı çalışmalarda doz ile RR arasında bir ilişki gösterememiştir ve bu farklı çalışmalarla desteklenmiştir. (15,16).

Dupont ve Silerio'nun yaptığı metaanalizlerde ise 0.625 oral konjuge östrojen ile 15 seneden fazla

olan kullanımlarda risk artışı olmadığı halde yüksek dozlarda 15 yıllık kullanımlardan sonra % 20'lik bir artış bildirilmiştir (2,5). Yine Stanford yaptığı çalışmalarda östrojen dozu ile RR arasında bir ilişki saptanamamıştır. (11).

Östrojen Tipi ve RR

Kauffmann konjuge östrojenle diğer östrojenler arasında RR açısından önemli bir fark bulamamıştır (13) (Tablo 4). Kauffmann'a paralel olarak Colditz'de östrojen tipleri arasında bir fark bulamamıştır (7). Yaptığı çalışmada konjuge östrojen kullanımında RR'i 1.12 saptarken, diğer östrojenlerle bu riski 1.33 olarak saptamıştır.

Buna karşın Adami yaptığı çalışmalarda östrojenle göre östradiol kullanıldığında RR'i 1.8 bulmuş. Rosenberg ise konjuge östrojenlere göre nonkon-

Tablo 3. HRT ve kullanılan östrojen dozu arasındaki ilişki

Araştırmacılar	Östrojen Dozu	RR
Hulka (12)	< 0.625	1.8
	> 0.625	0.9
Kauffmann (13)	< 1.25	0.8
	> 1.25	1.2
Colditz (8)	0.625	1.45
	1.25	1.44

Tablo 4. Östrojen tipi ve RR arasındaki ilişki

Araştırmacı	Östrojen Tipi	RR
Kauffmann (13)	Östrojen	1.1
	Konjuge Östrojen	1.2
	Diğer Östrojenler	1.2
Colditz (7)	Konjuge Östrojen	1.42
	Diğer Östrojenler	1.33

juge östrojenlerde riski yüksek saptamıştır.(25). Rosenberg'in çalışmasına benzer olarak Brinton'da yaptığı çalışmada nonkonjuge östrojen kullanıldığında riski yüksek saptamıştır. Stanford ise östrojen tipi ile RR arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (13).

Östrojenin Kullanım Şekli ve RR

Bu konuda yapılan çalışmaların çoğu oral östrojen kullanılarak yapılmıştır. Transdermal sistemlerle yapılan çalışmalar yetersizdir. Oral östrojenler belirgin hepatoselüler etki yaparlar. Özellikle oral östrojenlerin karaciğerdeki "ilk geçiş etki"Terine bağlı olarak, seks hormon bağlayan globulin (SHBG) artarken, IGF-1 azalır. Bu ikisinin meme dokusu üzerinde, östrojenin istenmeyen stimulan etkisini dengeleyici, koruyucu etkisi vardır. Transdermal östrojenlerinsc, bu tip hepatoselüler koruyucu etkisi yoktur ve SHBG ile IGF-1'i etkilemezler.

Ancak Stanford 1995 yılında yayınlanan çalışmasında meme kanseri ile östrojenin tipi, süresi ve dozu arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (11).

HRT'de Progesteron Kullanımı ve RR

Östrojenler meme dokusunu östrojen reseptörleri yoluyla etkiler ve stimüle ederler. (17). Böylece meme kanseri riskini artırırlar. Memede östrojen reseptörleri ile düzenlenen maddeler aşağıda belirtilmiştir:

- Büyüme faktörleri (TGF-Aİfa, TGF-Beta)
- Enzim (Katepsin-D, Plazminojen Aktivatörü)
- Protoonkojen (c-fos, c-myc, cerbB-2)
- Steroid reseptörleri
- Epidermal büyüme faktörü

Östrojen hedef genleri östrojene hassas elemanlar içerir. Bu genlerde transkripsiyon, östrojen / östrojen-reseptör protein kompleksi ile bu östrojene hassas elemanlar arasındaki interaksiyon sonucu aktive edilir. Protoonkojenlerin aktivasyonu, östrojenin meme üzerindeki stimulan etkisini açıklar. Bu aktivasyonla meme kanseri gelişebilir (18,19). Gestajenler östrojen reseptörlerini "down regule" ederler. Östrojen ve progesteron reseptörlerini azaltırlar (20). Gestajenlerin bu etkileri aşağıda şematize edilmiştir.

Progesteronun Etkisi

Reseptör:

Progesteron 4

Estradiol 4

Büyüme Faktörü:

Katepsin-D 4

Protooncogen (c-myc, c-fos)

Başlangıçta geç G1-fazında T

Sonra erken G1-fazında 4

Meme hücre mitozu

Kısa süre T

Uzun süre 4

Progesteronlar, katepsin D 'yi (Meme hücrelerindeki potent büyüme faktörü), azaltırlar. Progesteron östrojen reseptörlerini "down regule" ettikleri için protoonkojenlerin aktivasyonunu engellerler. Gestajenler başlangıçta ve geçici olarak geç G fazı hücre bölünmesini artırırlarken böylece iki önemli protoonkojenin yapımını stimüle ederler (c-myc, c-fos) ki bunlarda malign hücre mitozunu artırırlar. Takiben erken G fazında hücre büyümesini inhibe ederler. Böylece c-myc ve c-fos sentezi azalır. Bu olaylar progesterona maruz kalma süreci ile hücre aktivasyonu arasındaki ilişkiyi gösterir (20,21)

Menstrüel siklus ve meme epitelinin proliferasyonu arasındaki ilişki farklı çalışmalarda incelenmiştir. Meme epitelinin maksimal proliferasyonunun luteal fazda olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmacılar ise bunun folliküler fazda gerçekleştiğini savunmaktadırlar. Yine de, bu çalışmalarda olgulara göre farklılık gösteren hormon düzeylerinin dikkate alınmadığını vurgulamak gerekir.

Farklı gestajenlerin, farklı kapasitelerde östrojen reseptörleri olan meme kanser hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Sadece fizyolojik dozlarda östrojenin mitojenik etkisini inhibe edebilir. Bu nedenle HRT sırasında kullanılan gestajenlerin riski ne ölçüde etkilediği tartışma konusudur.

Amerikan kaynaklı çalışmalarda progesteronların riski arttırmadığı hatta 3 çalışmada riski azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu üç çalışmanın olgu sayısı kısıtlıdır ve metodları tartışmalıdır. Kuzey Avrupa kaynaklı çalışmalar ise progesteron eklen-

meşinin riski arttırdığı yönündedir. Ancak Kuzey Avrupa'da kullanılan gestajenler genellikle Levonorgestrel ve Norethisteron acetat'ken, Amerika'da daha çok medroksiprogesteron asetat kullanılmaktadır. Androjenik gestajenler, özellikle norethisteron acetat, androjenik olmayanların aksine (Ör:Didrogesteron), oral östrojenlerin meme üzerine olan potansiyel koruyucu hepatoselüler etkilerini inhibe ederler. (22, 23,26)

Colditz 1992'de biten "Nurse Health Study" olgularını takibe devam etmiş, 725550 olguyu tekrar incelemiştir. Östrojen kullananlarda risk 1.32 iken gestajen eklendiğinde bu riskin değişmediğini bildirmiştir. Sadece progesteron kullanımında da bu risk değişmemektedir. (7).

İsveç grubunun yaptığı çalışmada da, 23000 olguda 9 yıl kullanım sonunda progesteronun tedaviye eklenmesinin riski değiştirmedeği gösterilmiştir. (25,13,22). Bunun tersine 4 çalışmacı; Adami, Kauffmann, Pesson ve Palmer yayınladıkları araştırmalarda istatistiki açıdan anlamlı olmasa da, riskde hafif bir artış bildirmişlerdir. Stanford ise progesteron eklenmesi ile RR'de değişiklik olmadığını belirtmiştir.(25,13,22). Rosenberg ve Gambrel ise tüm bu yayınların tersine gestajenlerin tedaviye eklenmesiyle RR'in azaldığını bildirmişlerdir (24).

Yüksek Risk Grubunda HRT Kullanımı ve RR

Sağlıklı kadınlarda kısa süreli HRT'nin riski arttırmadığı bilinmesine karşın bazı subgrupların incelenmesi farklı sonuçlar vermiştir.(27). Hangi kadınların riskli gruba girdiği aşağıda belirtilmiştir:

1. Aile hikayesi (1. Derece Akraba) : Menapoz öncesi meme kanseri olan varsa rölatif risk yüksektir.

2. Selim meme hastalığı: - Proliferatif hastalık, - Atipik hiperplazi

3. BRCA-1 ve BRCA -2'nin pozitif saptanan olgular.

BRCA -1, 17.kromozomun uzun kolunda, BRCA-2 ise 13. kromozomun uzun kolunda bulunan ve ilk defa 1990 yılında Hail tarafından bulunmuş olan gen gruplarıdır. Herediter erken meme kanseri olgularının % 45'inde BRCA-1, %70'mde ise BRCA-2 saptanmıştır. Bütün meme kanseri olgu-

larının %4-5'inde BRCA-1 pozitifdir. BRCA-1 taşıyan insanlarda "life-time risk" meme kanseri olma açısından %87'dir. BRCA-1'e bağlı olmayan herediter kanserlerin %70'i BRCA-2'ye bağlıdır.

Belli bir yaşın üzerindeki hastalar da yüksek risk grubunu temsil ederler. "Nurse Health Study"nin çalışmasına göre yaşla beraber risk artmaktadır. 50-54 yaş arası 5 yıllık HRT kullanımında RR 1.46'iken, 60-65 yaşlarında 5 yıllık kullanımda RR 1.71 olarak bildirilmiştir. (7).

Takip

Mammografinin erken tanıdaki yeri tartışılmaz. HRT alan kadınlara 2 yılda bir mammografi ve altı ayda bir periyodik muayene yapılmalıdır. Normalde fibroglandüler meme dokusu yaşla perimenopozik yıllarda azalır. Bunun aksine HRT kullananlarda % 17-25oramında meme dansitesi artar. Meme dansitesi fazla olanlara yıllık 2 yönlü mamografik inceleme ve MR uygulanmalıdır.

Prognoz

HRT kullanımını sırasında gelişen kanserlerin, HRT almayan hastalarda gelişen kanserlere oranla daha iyi bir prognoz gösterdiği bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmüş ve böyle bir sürvinin, erken tanı ile HRT alanlara verilen iyi bakımdan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (37,38). Bergkvist'in aksine Colditz ilaç kullananlarda gelişen kanserlerin daha az malign olmadığını göstermiştir. "Nurse Health Study" meme kanseri riski ve bu hastalıktan ölüm riskinin aynı oranda arttığını tespit etmiştir. Meme kanserinden ölme riski 5 yıl ve daha fazla kullananlarda RR 1.46, az kullananlarda ise 0.99 olarak bildirilmiştir. (39,40)

Meme Kanseri Hikayesi ve HRT

Konvansiyonel öneri meme kanseri olanlara HRT yapılmaması yönündedir. HRT mikro metastaz gelişimini aktive edebilir veya hızlandırabilir. Rekürrens ya da ikinci bir meme metastazı oluşabilir. Buna rağmen bazı çalışmacılar vazomotor semptomları engellemek amacıyla HRT kullanmaktadırlar (28-32). Bu tip kullanımı irdeleyen ancak olgu sayısı oldukça sınırlı üç çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda meme kanseri rekürrensine rastlanmamıştır (33-35). Ancak olgu sayısı çok az olduğu için kesin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir. Tek prospektif çalışma 1992'de Hous-

ton'da başlatılmış ve 20 aylık takip periyodunda rekürrense rastlanmamıştır (36,41).

Sonuç

HRT, 5 yıldan kısa süreli kullanımlarda meme kanseri riskini arttırmamaktadır. 10 yıldan fazla kullanımlarda ise % 20-30'luk bir artış vardır. Bu ömür boyu riskin % 7'den % 9'a çıkması anlamına gelir. 17- β -östradiol (mikronize) ile uzun süreli çalışma sayısı çok azdır.

Östrojen tipi, dozu ve RR arasında bir ilişki bulunamamıştır. Oral ve transdermal uygulanan östrojenlerin farklı hepatoselüler etkileri vardır.

Gestajen eklenmesi RR'i etkilememektedir. Ancak androjenik gestajenler östrojenlerin hepatoselüler etkilerini inhibe etmektedirler.

KAYNAKLAR

- Kennemans P, Stampfer M. Hormon replacement therapy and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:1-4.
- Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Int Med* 1991; 151: 67-72.
- 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; 265:1985-90.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal woman. *Arch Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
- Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, et al. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer : A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:286-94.
- Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ, et al. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies.; *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168: 1473-80.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12 year follow-up from the Nurses Health Study. *Cancer Causes Control* 1992; 3:433-9.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.; *New England J Med* 1995; 332:1589-93.
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Hormone replacement treatment and breast cancer risk; a cooperative Italian study.; *Br. J. Cancer* 1995; 72:244-8.
- Stanford J, Weiss N, Voigt L, et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 137-42.
- Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, et al. Long term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal woman. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 788-95.
- Hulka BS, Chambless LE, Deubner DC, Wilkinson WE. Breast cancer and estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:638.
- Kaufman DW, Miller DR, Rosenberg L, Helmrich SP, Stolley P.. Noncontraceptive estrogen use and the risk of breast cancer. *JAMA* 1984; 252:63.
- Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Menopausal estrogens and breast cancer risk : an expanded case-control study.; *Br J Cancer* 1986; 54:825-32.
- Wingo PA, Layde PM, Lee NC, et al. The risk of breast cancer among women who have used estrogen replacement therapy. *J Am Med Assoc* 1987; 257:209-15.
- Kennedy DL, Baum C, Forbes MB. Noncontraceptive estrogens and progestins : use patterns over time. *Obstet Gynecol* 1985; 65:441-6.
- Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:190-7.
- Compagnoli C, Biglia N, Peris C, Sismondi P. Potential impact on breast cancer risk of circulating insulin-like growth factor I modifications induced by oral HRT in menopause. *Gynecol Endocrin* 1995; 9:67-74.
- Compagnoli C, Biglia N, Altare F, et al. Differential effects of oral conjugated estrogens and transdermal estradiol on insulin-like growth factor I, growth hormone and sex hormone binding globuline serum levels. *Gynecol Endocrin* 1993; 7:251-8.
- Staffa JA, Newschaffer CJ, Jones JK, Miller V. Progestins and breast cancer : an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992; 57:473-91.
- Sitruk Ware R. Estrogens, progestins and breast cancer risk in postmenopausal women : State of the ongoing controversy in 1992. *Maturitas* 1992; 15:129-39.
- Palmer JR, Rosenberg L, Clarke EA, et al. Breast cancer risk after estrogen replacement therapy : results from the Toronto Breast Cancer Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1386-95.
- Nachtigall MJ., Smilen SW., Nachtigall RD., et al.; Incidence of breast cancer in 22 year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:827-30.
- Gambrell R, Maier RC, Sanders BI, et al. Decreased incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progesterone users. *Obstet Gynecol* 1983; 62:435-43.
- Bergkvist L, Adami HO, Persson I, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement.; *New Engl J Med* 1989; 321:293-7.
- Ewertz M. Influence of non-contraceptive exogenous and endogenous sex hormones on breast cancer risk in Denmark. *Int J Cancer* 1988; 42:832-8.
- Smith RA. Screening woman aged 40-49 years: Where are we today ?; *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(16): 1198-200.

28. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, et al. Prognosis after breast cancer diagnosis in woman exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Am J Epid* 1989; 130:221-8.
29. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement.; *Arch Intern Med* 1991; 151:75-8.
30. Marchant DJ. Estrogen replacement therapy after breast cancer. Risks versus benefits; *Cancer* 1993; 71:2169-76.
31. Di Saia PJ. Hormone replacement therapy in patient with breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 1490-500.
32. Creasman WT. Estrogen replacement therapy : is previously treated cancer a contraindication? *Obstet Gynecol* 1991; 77:308-12.
33. Powles TJ, Hickish T, Casey S, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer. *Lancet* 1993; 342: 60-1.
34. Di Saia PJ, Odicino F, Grosen EA, et al. Hormone replacement therapy in breast cancer. *Lancet* 1993; 1232.
35. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer: *Menopause* 1995; 2:67-72.
36. Vassilopoulou-Sellin R, Theriault RL. Randomized prospective trial of estrogen replacement therapy in women with a history of breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;16:153-9.
37. Mann RD. Hormone replacement therapy and breast cancer risk.; The parthenon publishing group, Casterton Hall Carnforth Lanes, LA 621A UK, 1992:299.
38. Birkhauser MH, Rozenbaum H. *Menopause* European Society, ESKA edition 1996: 296,179,239.
39. Radford D, Zehnbauser BA. Inherital breast cancer; In *Surgical Clinics of North America* 1996, 76(2):205.
40. Burger CW, Kooman NA. HRT and cancer of genital tract and the breast.; *Gynecology Forum* 1996; 1(3).
41. Kenemans P, Scheds F. HRT in patient with history of breast cancer. *European Menopause Jour* 1996; 3:2.