

## Estrogeny a rak sutka

### *Oestrogens and breast cancer*

Marcin Makowski, Ireneusz Połać, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2007; 3: 150–154

#### Streszczenie

W niniejszym artykule przedstawiono spojrzenie na pierwotne czynniki ryzyka raka sutka oraz rolę zarówno endogennych, jak i egzogennych estrogenów jako tych czynników. Omówiono także wpływ genetycznej podatności na raka sutka oraz możliwe powiązania pomiędzy ekspozycją na estrogeny a uwarunkowaniami genetycznymi.

**Słowa kluczowe:** estrogeny, rak sutka

#### Summary

In the following paper we provide an overview of the primary risk factors for breast cancer and evidence for the role of endogenous and exogenous oestrogens. The role of genetic susceptibility to breast cancer and the possible interaction between genetic conditioning and oestrogen exposure is presented.

**Key words:** oestrogens, breast cancer

#### Wstęp

Sutek jest wysoko zmodyfikowanym gruczołem powtowym, który rozwija się z ektodermy. Anatomicznie pierwotne elementy wydzielnicze składają się z grupy końcowych przewodów, których zakończenia przypominają woreczki. Osadzone są one w tkance łącznej i przyjmują formę płatów piersi. Obecnie wiadomo, że rak sutka rozwija się z nabłonka, który pokrywa końcowe przewodniki w obrębia płata. Kobięcy gruczoł piersiowy znajduje się pod kontrolą hormonalną, główną rolę w tej kontroli wydaje się odgrywać estrogen. Jest on odpowiedzialny za rozwój systemu przewodników w obrębie płata piersi, przy czym za rozwój tkanki łącznej tworzącej płat odpowiedzialny jest progesteron. Najczęstszą postacią raka sutka jest postać przewodowa, która dotyczy 85–90% wszystkich przypadków tego raka.

Rak sutka jest drugim co do częstości występowania rakiem u kobiety, a w przypadku krajów wysoko rozwiniętych jest najczęstszym rakiem występującym u kobiet. Jest jednym najgroźniejszych nowotworów złośliwych. Szacuje się, że na świecie każdego roku wykrywany jest u ponad miliona kobiet – co roku rejestruje się ok. milio-

na nowych zachorowań [1]. W Polsce rejestruje się rocznie ok. 10 tys. nowych zachorowań, z czego tylko 1/3 można leczyć operacyjnie – pozostałe rozpoznania są stawiane zbyt późno. Pojawia się najczęściej u kobiet po 45. roku życia, a częstość jego występowania zwiększa się wraz z wiekiem. W okresie klimakterium obserwuje się nieznaczne zmniejszenie zachorowalności. Rak sutka przed 30. rokiem życia spotykany jest rzadko. Polska należy do krajów o średnim współczynniku zachorowalności na raka piersi (30/100 tys.), średnim tempie wzrostu umieralności, złej strukturze zaawansowania klinicznego i związanych z tym złych wyników leczenia.

#### Czynniki ryzyka:

- rasa – przedstawicielki rasy białej chorują częściej,
- wiek – ryzyko wzrasta z wiekiem,
- krwawienie miesiączkowe – wczesne, pierwsze przed 12. rokiem życia,
- menopauza – późna, po 55. roku życia,
- dziedziczność – ryzyko zachorowania wzrasta co najmniej 2-krotnie, jeżeli rak sutka wystąpił u matki, siostry, babki albo ciotki,

Adres do korespondencji:

lek med. **Marcin Makowski**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

- bezdzietność,
- nadwaga, dieta bogata w tłuszcze,
- nadmiernie wysoki wzrost,
- zwyrodnienie torbielowate gruczołu sutkowego – rak sutka występuje 2-krotnie częściej,
- rak macicy i jajników – wtedy rak sutka występuje 2-krotnie częściej,
- rak sutka po stronie przeciwnej,
- stopień cywilizacji – ryzyko zwiększa się, jeśli jest on wyższy,
- promieniowanie jonizujące,
- estrogeny zewnątrzpochodne.

Hormony płciowe są związane z wieloma nowotworami, m.in. z rakiem endometrium, rakiem sutka, rakiem prostaty, rakiem okrężnicy [2]. Jednakże związek pomiędzy rakiem sutka a estrogenami wydaje się mieć wyjątkowe znaczenie, ze względu problem, jakim jest raka sutka dla zdrowia publicznego.

Ryzyko wystąpienia raka sutka jest zwiększone w sytuacji wydłużonej ekspozycji na hormony jajnika. W związku z tym wczesna miesiączka – przed 12. rokiem życia i późna menopauza – po 55. roku życia stanowią czynniki ryzyka wystąpienia raka sutka [3]. Teza ta jest potwierdzona tym, że u kobiet po chirurgicznej menopauzie przed 45. rokiem życia ryzyko wystąpienia raka sutka jest 2–5 razy niższe. Wystąpienie raka sutka ma bezpośredni związek z wiekiem, w którym kobieta rodzi pierwsze dziecko. Wydaje się, że pierwsza ciąża w młodym wieku, to znaczy w ciągu pierwszych 7 lat od pierwszej miesiączki wydaje się mieć ochronne znaczenie. Pierwsza ciąża po 30. roku życia stanowi wyższe ryzyko wystąpienia raka sutka niż to ma miejsce u wieloródek. Kobiety, które nie rodziły są zagrożone w większym stopniu zachorowaniem na raka sutka niż wieloródki [4].

### Rys historyczny

Od wieków estrogeny stanowiły klucz do zrozumienia raka sutka. Przed XVIII wiekiem za przyczynę raka sutka uważano zaburzenie w obrębie składników krwi. W 1713 r. zauważono częstsze występowanie raka sutka u zakonnic we Włoszech. Ponad 100 lat później powiązano to spostrzeżenie z brakiem ciąży. W 1889 r. zaobserwowano, że choroba rozwija się wolniej u kobiet po menopauzie, sugerowano nawet kastrację jako sposób leczenia.

### Estrogeny endogenne

Estradiol jest najistotniejszym z estrogenów, którego podstawowym źródłem w okresie dojrzałości płciowej kobiety są jajniki. Odgrywa on podwójną rolę, jeśli chodzi o wpływ na ryzyko wystąpienia raka sutka. W większości przypadków estrogeny kojarzone są z działaniem promującym istniejący już w sutku proces

kancerogenezy. Jednakże estrogeny i ich metabolity mogą indukować bezpośrednio lub pośrednio wolnorodnikowe uszkodzenia DNA, niestabilności genetyczne oraz mutacje komórkowe [5]. Mogą także służyć w procesach preinicjacji [6]. W sytuacji płodowej ekspozycji na wysokie stężenia estrogenów, w obrębie gruczołu piersiowego mogą zajść morfologiczne zmiany charakteryzujące się obecnością nabłonkowych struktur (TEB's), które są miejscem rozrostu nowotworowego [7].

Dane z badań na modelach zwierzęcych oraz pośrednie badania u ludzi potwierdzają, że ekspozycja na wysokie stężenia estrogenów *in utero* zwiększają ryzyko wystąpienia raka sutka [8].

Z drugiej strony – obserwuje się inne działanie estrogenów na sutek, zmniejszające ryzyko raka. Pojawia się ono u kobiet, które zachodzą w ciążę przed 20. rokiem życia oraz przed okresem dojrzewania płciowego. Efekt ten jest osiągnięty poprzez aktywację przez estrogeny szeregu genów supresorowych, takich jak p53 czy BRCA1, odpowiedzialnych za naprawę DNA. Taka korelacja jest możliwa tylko w sytuacji, gdy w obrębie sutka nie rozpoczęły się jeszcze procesy kancerogenezy [9–11].

### Estrogeny po menopauzie

Po menopauzie większość krążącego estradiolu jest zastąpiona przez estron, powstający w obwodowej konwersji z androstendionu, będącego prekursorem testosteronu. Większość androgenów po menopauzie pochodzi z kory nadnerczy. Wszystkie hormony steroidowe wywodzą się z cholesterolu, który po serii reakcji przekształcany jest albo w hormony jajnika, albo nadnerczy. Obwodowa konwersja odbywa się poprzez kompleks enzymów cytochromu p450, który kodowany jest przez pojedynczy gen CYP19. Ten kompleks enzymów jest obecny w wielu tkankach, takich jak tkanka tłuszczowa, skóra, jajniki, mózg, kości [12]. Stwierdzono także, że niektóre nowotwory piersi mają zdolność produkcji estrogenów poprzez aromatazę śródścienną. Obserwuje się szczególnie wysoką ekspresję aromatazy w tkankach otaczających guz, która odpowiedzialna jest za obecność estrogenów w obrębie guza [13, 14]. Po menopauzie te pozajajnikowe źródła estrogenów mogą odgrywać istotną patomorfologicznie rolę w rozwoju raka sutka, szczególnie że 2/3 wszystkich raków sutka występuje w tym okresie życia, a ponad połowa z nich poddaje się leczeniu hormonalnemu.

### Dieta i metabolizm estrogenów

Powiązanie diety i nowotworów jest tezą kontrowersyjną, aczkolwiek w kilku badaniach stwierdzono, że zmniejszenie liczby kalorii, a przede wszystkim ilości tłuszczów nasyconych może przekładać się na obserwowane stężenie estrogenów we krwi [15–17]. Stwierdzono zmniejszenie poziomów zarówno estrogenów, testostero-

nu, jak i androstendionu u kobiet w okresie rozrodczym, bez wpływu na przebieg cyklu. Odbywa się to poprzez zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) i globuliny wiążącej hormony kortykosteroidowe (CBG). SHBG pozostaje w korelacji z wysokimi poziomami HDL-cholesterolu. Obie globuliny regulują stężenie wolnego estradiolu i innych hormonów steroidowych w surowicy. Jednocześnie zaobserwowano, że u kobiet z rakiem piersi występuje ujemna korelacja pomiędzy stężeniem SHBG a BMI (*body mass index*) [18–20].

### Komórki układu immunologicznego a metabolizm estrogenów

Naciek w obrębie węzłów chłonnych jest często obserwowanym elementem choroby nowotworowej, dotyczy to także raka piersi. Stopień tego nacieku odpowiada sile odpowiedzi immunologicznej chorego. W przypadku raka sutka obserwuje się charakterystyczny naciek limfocytarny w obrębie węzłów chłonnych złożony z limfocytów typu T [21]. Czasami także obserwuje się obszerny naciek złożony z makrofagów, który wiąże się m.in. z nasiloną angiogenezą i znacznie gorszym rokowaniem [22, 23]. Zaobserwowano charakterystyczne powiązanie pomiędzy obecnością nacieku limfocytarnego i makrofagowego w obrębie raka sutka a hormonami płciowymi, głównie estrogenami. Stwierdzono bowiem wysokie miana aromatazy w obrębie nacieku, szczególnie złożonego z makrofagów. Są one zdolne do konwersji dehydroepiandrosteronu do estrogeny. W obrębie takiego nacieku stwierdza się także wysokie miana interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), które stymulują aktywność aromatazy i sulfatazy steroidowej. Ostatnio stwierdzono także ekspresję CYP19 w obrębie nacieku limfocytarnego w raku sutka [24].

### Estrogeny, receptor estrogenowy i rak sutka

Wpływ estrogeny na komórki odbywa się poprzez receptory estrogenowe, znajdujące się w jądrze komórkowymi i cytoplazmie. Inicjują one kaskadę reakcji wywołujących i regulujących transkrypcję. Receptory estrogenowe ER $\alpha$  i ER $\beta$  są czynnikami transkrypcyjnymi aktywowanymi ligandem. Należą do rodziny receptorów jądrowych. Oba aktywują bądź hamują transkrypcję wielu genów, czasami działając antagonistycznie w stosunku do siebie, po związaniu takiego samego ligandu. Z powodu obecności 2 receptorów, wykazujących odmienną funkcję, dystrybucję tkankową i zdolność wiązania różnych kofaktorów odpowiedź komórki na estrogeny jest bardzo zróżnicowana.

ER $\alpha$  jest białkowym czynnikiem transkrypcyjnym, aktywowanym takimi ligandami, jak 17 $\beta$ -estradiol, estron i estriol. Receptor ten jest obecny w największej ilości w jądrze komórkowym, mniej jest go w cytoplazmie.

Istnieją doniesienia, że ER $\alpha$  występuje także w błonie komórkowej niektórych komórek. Estrogeny są zaangażowane w rozwój nowotworów piersi dwiema drogami:

- estrogeny poprzez ER $\alpha$  stymulują proliferację, zwiększają liczbę podziałów komórki i akumulację uszkodzeń DNA, powstałych podczas replikacji, prowadząc do złośliwego fenotypu;
- metabolizm estrogenów prowadzi do powstania związków genotoksycznych.

Oksydacja estrogenów do katecholestrogeny i dietylstilbestrolu (DES), które dalej są utleniane do semiquinonów i quinonów przez peroksydazową aktywność cytochromu P-450 powoduje tworzenie kowalencyjnych wiązań quinonowymi metabolitami estrogenów. Receptor estrogenowy reguluje procesy proliferacji i różnicowania się komórek, więc każde zaburzenie jego struktury bądź funkcji jest bardzo groźne dla komórki oraz całego organizmu. Estrogeny pobudzają proliferację komórek, przez co mogą prowadzić do przekształcania się nawet niegroźnych małych guzków w niebezpieczne nowotwory. W nowotworach zależnych od estrogenów znaleziono wiele różnych form tego receptora, które powstały w wyniku mutacji punktowych, przesunięcia ramki odczytu, delecji, błędnego składowania mRNA bądź zaburzeń w modyfikacjach potranslacyjnych receptora. Odnotowano zmutowane formy ER $\alpha$  w takich nowotworach, jak rak piersi, rak endometrium i oponiaki. Z klinicznego punktu widzenia, wrażliwość komórek nowotworowych na estrogeny i wszelkie zmiany mechanizmu działania receptora ER $\alpha$  istotnie wpływają na wynik leczenia przy pomocy hormonoterapii. Większość nowotworów piersi, szczególnie we wczesnym stadium, wykazuje wzmożoną ekspresję ER $\alpha$ , ale z tego aż 70% jest niewrażliwych na hormonoterapię, ponieważ ich ER $\alpha$  nie funkcjonują w komórce poprawnie. U kobiet po menopauzie większość nowotworów sutka wykazuje ekspresję receptora estrogenowego [25]. U tych pacjentek stwierdzono nawet 10-krotnie wyższe poziomy estradiolu w surowicy krwi.

### BRCA1, estrogeny i rak sutka

BRCA1 jest obok p53 jednym z białek supresorowych i odpowiedzialne jest przede wszystkim za procesy naprawcze DNA. Zaburzenia w obrębie tych białek mogą sprzyjać rozwojowi nowotworów. W niektórych rodzinach zaobserwowano dziedziczne występowanie raka piersi. Zlokalizowano *locus* na chromosomie 17q, w obrębie którego stwierdzono w tych rodzinach charakterystyczną mutację. *Locus* ten koduje właśnie białko supresorowe guza BRCA1 [26]. Mutacja ta wiąże się z ponad 50% prawdopodobieństwem wystąpienia raka piersi i dotyczy ok. 5% wszystkich zachorowań na raka piersi. Ekspresja BRCA1 jest znacznie nasiloną w okresie dojrzewania płciowego oraz ciąży, kiedy stężenie estro-

genu jest najwyższe. Badania na modelach komórkowych dowodzą, że zmniejszenie stężenia estradiolu powoduje znaczną redukcję ekspresji BRCA1 mRNA [27]. Powiązanie tych 2 elementów wynika z bliskości funkcjonalnej genu kodującego BRCA1 i *Era* (receptor estrogenowy). Zaobserwowano, że białko BRCA1 może hamować szlaki transkrypcyjne receptora estrogenowego, a także komunikację aktywowanego estrogenem receptora. Wydaje się, że tego typu zjawiska są odpowiedzialne za działanie protekcyjne w kierunku raka sutka, szczególnie w okresie dojrzewania płciowego i ciąży, kiedy to podwyższony jest zarówno poziom estrogenów, jak i ekspresja BRCA1. W przypadku mutacji w obrębie tego genu prowadzi to do nasilenie procesów proliferacji w guzie nowotworowym. W sporadycznej postaci raka sutka, kiedy nie występuje mutacja w obrębie BRCA1, jego ekspresja może być zredukowana przez wiele czynników środowiskowych, ale także przez zmiany w stężeniach krążącego we krwi estrogeny. Mogą być one spowodowane ilością tkanki tłuszczowej, stosowanie antykoncepcji hormonalnej, hormonalnej terapii lub ewentualnie ekspozycją na estrogeny środowiskowe.

### Estrogeny egzogenne

Jeszcze w latach 60., przed wprowadzeniem doustnych środków antykoncepcyjnych, wyrażano obawy odnośnie ich potencjalnie kancerogennego działania. Wczesne badania na gryzoniach ujawniły wzrost odsetka zachorowań na raka sutka, jajnika i macicy. Wszystkie doustne środki antykoncepcyjne wywołują zwiększoną proliferację komórek nabłonka, będących komórkami docelowymi dla zmian nowotworowych. Dotychczas nie ustalono, czy wynika to z połączonego działania estrogenów i gestagenów, czy też jest niezależnym efektem działania każdego z nich. W ciągu ostatnich 30 lat przeprowadzono co najmniej 30 badań z grupami kontrolnymi i 7 zestawień zbiorczych, których zadaniem było stwierdzenie związku pomiędzy stosowaniem antykoncepcji doustnej a powstawaniem raka sutka. Problem ten był również przedmiotem licznych badań przeglądowych (analizujących jeden czynnik) i ostatnio 3 metaanaliz (porównujących wiele czynników). Pomimo tak wielkiego wysiłku badawczego nie ma w świecie naukowym zgodności co do etiologicznej roli hormonów steroidowych i ich związku z czynnikami ryzyka raka sutka. Nie ma natomiast wątpliwości co do wzrostu ryzyka spowodowanego przez stosowanie tych hormonów. Żadna z 3 metaanaliz nie potwierdziła ogólnego wzrostu ryzyka rozwoju raka sutka u kobiet, które kiedykolwiek przyjmowały hormony steroidowe w porównaniu z tymi, które nie przyjmowały ich nigdy (RR=1,0) [28–30]. Zgodność tych doniesień wskazuje wyraźnie na brak szkodliwego związku antykoncepcji doustnej i raka sutka. Wydaje się także, iż nie istnieją dowody potwierdzające

obecność późnych efektów niepożądanych na tkanki sutka, nie odnotowano bowiem wzrostu ryzyka zachorowania po przedłużonej ekspozycji (15 lat) ani po 20 latach od pierwszego zastosowania. Powyższe obserwacje dotyczą kobiet dojrzałych, natomiast poważne wątpliwości budzi wczesne stosowanie antykoncepcji i ujawnianie się raka piersi u kobiet młodych. Ostatnie analizy danych epidemiologicznych w tej podgrupie dostarczyły niepokojących dowodów na związek z rozwojem raka w okresie premenopauzalnym. Większość badań potwierdza teraz te dane [13], dlatego można sformułować wniosek o zwiększonym ryzyku rozwoju raka sutka w tej grupie kobiet, wynikającym z wczesnego rozpoczęcia długoterminowej antykoncepcji doustnej. Z badania brytyjskiego z grupą kontrolną wynika, że ryzyko to wynosi 1,4 (95%CI 0,97–2,1) w przypadku stosowania przez 4–8 lat, zaś 1,7 (95%CI 1,2–2,6) w przypadku stosowania przez ponad 8 lat, przy czym dane te odnoszą się do kobiet, u których stwierdzono raka sutka przed 36. rokiem życia. Podobne badania przeprowadzone w USA potwierdziły zwiększone ryzyko u młodych kobiet stosujących pigułkę antykoncepcyjną (RR=2,6, p<0,05). Badania kohortowe (obejmujące kilka grup) nie są jednak w stanie potwierdzić tych wniosków. *RCGP Oral Contraception Study* stwierdza tylko śladowy wzrost ryzyka w grupie kobiet ze zdiagnozowanym przed 35. rokiem życia rakiem sutka (RR=2,38; 95%CI 1,26–8,77), badanie *Oxford FPA Contraception Study* nie stwierdziło zaś w ogóle takiego związku. Sugeruje się, że wskaźniki notowane u młodych kobiet zależą od wcześniejszego wykrycia zmian, które i tak rozwinęłyby się w późniejszym okresie i ich związek ze stosowaniem tabletek jest przypadkowy. U kobiet przyjmujących doustne środki antykoncepcyjne po 40. roku życia ryzyko rozwoju raka nie wydaje się być zwiększone.

HTZ wydaje się mieć podobny wpływ na ryzyko raka sutka co późna, naturalna menopauza (odpowiednio 2,3%/rok i 2,8%/rok). Ryzyko nowotworu wzrasta wraz z długością terapii, szczególnie zaś, gdy HTZ rozpoczyna się po 50. roku życia kobiety (względne ryzyko 1,35, 95%CI=1,20–1,49) [31]. Progestageny w HTZ dodatkowo zwiększają ryzyko raka sutka, co równoważone jest w pewien sposób poprzez jednoczesną redukcję ryzyka raka endometrium. Niezależnie od typu terapii ryzyko raka sutka ulega zmniejszeniu, do wartości charakterystycznych dla kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w ciągu 5 lat od odstawienia terapii. Wyniki badania WHI mówią o tym, że zwiększone ryzyko pojawia się po 3 latach od rozpoczęcia terapii, lecz tylko w grupie kobiet, które uprzednio stosowały HTZ. Natomiast stosowanie samych estrogenów nie wpłynęło na wzrost ryzyka raka sutka. Ramię estrogenowe badania WHI pokazało spadek ryzyka zapadalności na raka sutka u pacjentek otrzymujących estrogenosubstytucję (HR=0,77). Dla porównania w ramieniu estrogenowo-progestagenowym miał miejsce znamienne wzrost tego

ryzyka (HR=1,24). W większości badań zwiększone ryzyko raka sutka w trakcie terapii długoterminowej ogranicza się do grupy szczupłych kobiet, z BMI <25 kg/m<sup>2</sup> [32].

## Podsumowanie

Powszechnie wiadomo, że przyczyny rozwoju nowotworów wynikają najczęściej z korelacji pomiędzy wieloma czynnikami – genetycznymi, hormonalnymi, a także środowiskowymi. Aby skutecznie zapobiegać rakowi sutka, niezbędne jest zrozumienie wszystkich tych elementów. Za podstawowy czynnik ryzyka dla raka sutka można uznać jednakże trwającą całe życie regulację wpływu estrogenów na nabłonek gruczołu piersiowego, uzupełnianą przez obecność w życiu kobiety estrogenów egzogennych. Zmiany w metabolizmie estrogenów wynikające z uwarunkowań genetycznych stanowią nowe pola poszukiwań przyczyn rozwoju raka sutka.

## Piśmiennictwo

1. Cancer Incidence In Five Continents. DM Parkin, SL Whelan, J Ferlay, L Raymond (eds). Vol. VII. IARC Scientific Publications, Lyon 1997; 143.
2. Sharma BK, Ray A. Breast and prostate cancer. *Indian J Clin Biochem* 2000; 15 (suppl.): 110.
3. Rosner B, Colditz G, Willet W. Reproductive Risk factors in a prospective study of breast cancer: the nurses health study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 819-35.
4. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 2001; 6: 245-54.
5. Liehr JG. Is estradiol genotoxic mutagenic carcinogen? *Endocr Rev* 2000; 21: 40-54.
6. Russo J. Biological and molecular bases of mammary carcinoma. *Lab Invest* 1999; 57: 112-37.
7. Potischman N, Troisi R. In utero and early life exposures in relation to breast cancer. *Cancer Causes Control* 1999; 10: 561-73.
8. Berkey C, Frazier AL, Gardner JD. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 2002; 85: 2400-9.
9. Marquis ST, Rajan JV, Abel KJ. The development pattern of BRCA1 expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nat Genet* 2001; 11: 17-26.
10. Gudas JM, Nguyen H, Li T. Hormone dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1995; 55: 4561-5.
11. Spilman M, Bowcock A. BRCA1 and BRCA2 mRNA levels are coordinately elevated in human breast cancer cells in response to estrogen. *Oncogene* 1999; 13: 1639-45.
12. Bruggemeier RW, Richards JA, Joomprabutra S. Molecular pharmacology of aromatase and its regulation by endogenous and exogenous agents. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79: 75-84.
13. Ray A. Aromatase activity in health and disease. *AMBI Bull* 1999; 1: 45.
14. Suzuki T, Moriya T, Ishida T, et al. In situ production of estrogens in human breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002; 9: 296-302.
15. Colditz GA. Physical activity and body weight. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 610.
16. Hankin JH. Role of nutrition in women's health: diet and breast cancer. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 994-9.
17. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 529-34.
18. Ray A, Naik SLD, Bahadur AK, Pasha ST, et al. Serum lipids, lipoproteins and sex-hormone binding globulin in breast cancer. *Indian J Clin Biochem* 2001; 16: 101-.
19. Haffner SM, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone – binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentration in postmenopausal women. *Metabolism* 1992; 41: 278-84.
20. Takatani O, Okumoto T, Kosano H. Genesis of breast cancer In Japanese: a possible relationship between sex hormone binding globulin (SHBG) and serum lipid components. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18 (Suppl.1): S27.
21. Camp BJ, Dyhrman ST, Memoli VA, et al. In situ cytokine production by breast cancer tumor-infiltrating lymphocytes. *Ann Surg Oncol* 1999; 3: 176-84.
22. Pupa SM, Bufalino R, Invernizzi AM, et al. Macrophage infiltrate and prognosis in c-erbB-2 overexpressing in breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 14: 85-94.
23. Lee AH, Happerfield LC, Bobrow LG, Millis RR. Angiogenesis and inflammation in invasive carcinomas of the breast. *J Clin Pathol* 1997; 50: 669-73.
24. Bernstein LM, Larionov AA, Poroshina TE, et al. Aromatase (CYP19) expression in tumor-infiltrating lymphocytes and blood mononuclears. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 173-6.
25. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1856-65.
26. Futreal PA, Liu Q, Bennett SL, et al. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*. 1994; 266:120-2.
27. Gudas JM, Nguyen H, Li T. Hormone-dependent regulation of BRCA1 in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 55: 4561-5.
28. Vessey MP, McPherson K, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: latest findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1989; 59: 613-7.
29. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer: review and meta-analysis. *Cancer* 1990; 66: 2253-63.
30. Rushton L, Jones DR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: a meta-analysis of variation with age at diagnosis parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 239-46.
31. Nanda K, Bastion LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 325-34.
32. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen and estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized control trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.