

İNSAN BEYİN TÜMÖRLERİNDE HORMON
RESEPTÖRLERİ

GÜNER, G., GÜNER, A.

ÖZET: Meme tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin incelenmesi, tedavinin saptanması yönünden öteden beri önem taşımaktadır. Ayrıca, endometrium tümörleri ve diğer bazı tümörler dışında, steroid hormon bağımlılığı mutlak surette gözlemlenmemiş olan böbrek, pankreas ve mide neoplazmalarında cinsiyet hormon reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır.

Beyin tümörlerinin hormonlarla olan ilişkisi, nörolojik semptomların gebelik esnasında kötü yönde ilerlemesi ve doğum sonrasında düzelmesine dair bulgulardan dolayı uzun bir süreden beri düşünülmekte idi.

Beyin tümör dokusunda reseptörlerle ilgili çalışmalar, 1980'li yıllarda başlamıştır.

Bu yazıda, insan beyin tümörlerinde hormon reseptörleri üzerinde yapılmış olan çalışmaların bulguları gözden geçirilmiştir. Konu, üç bölümde incelenmiştir: 1)Reseptör aranmasında kullanılan deneysel yöntemler, 2)Beyin tümör dokusunda hormon reseptörleri bulguları, 3)Steroid hormon reseptörlerinin hormon tedavisindeki yeri.

Sonuç olarak, tümörün biyolojik gelişiminde, birtakım hormonların reseptörleri yoluyla etki edebileceği varsayımının dışlanamayacağı düşünülmektedir.

ABSTRACT: GÜL GÜNER, Alev GÜNER, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Neurosurgical Unit., Alsancak State Hospital, Izmir. Hormone Receptors in Human Brain Tumors- A review.

Doç.Dr.GÜL GÜNER, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak.Biyokimya Anabilim Dalı, Uzm.Dr.Alev GÜNER,Alsancak Devlet Hastanesi, Nöroşirürji Servisi, İZMİR.

The determination of estrogen and progesterone receptors (ER and PR) in mammary tumors plays an essential role in determining the treatment. Moreover, the presence of sex steroid receptors in other neoplastic tissues in which the hormone dependence was not always detected such as kidney, pancreas, and more recently stomach has been found.

The hormonal dependence of brain tumors has long been inferred from the evidence that neurological symptoms deteriorate during pregnancy and improve after delivery.

Recently, the presence of hormone receptors in various human brain tumors has been documented in several reports.

In this report, the recent literature data on hormone receptors in human brain tumors have been reviewed. The first part deals with experimental technics used in the detection and analysis of hormone receptors. Secondly, the findings of various reports on hormone receptors/estrogen, progesterone, androgen, glucocorticoid, and insulin receptors—in human brain tissue have been reviewed. Finally, the relevance of steroid hormone receptors in hormone therapy is discussed.

As a conclusion, the hypothesis that hormones could have an influence on the biological development of various brain tumors can not be excluded.

Anahtar sözcükler: Beyin tümörleri, insan östrojen reseptörleri-androjen reseptörleri-glukokortikoid reseptörleri-insülin reseptörleri.

Key words: Brain tumors, human-estrogen receptors-progesterone receptors-androgen receptors-glucocorticoid receptors-insulin receptors.

Beyin tümörlerinin hormonlarla olan ilişkisi, nörolojik semptomların gebelik esnasında kötü yönde ilerlemesi ve doğum sonrasında diüze masine dair bulgulardan dolayı uzun bir süreden beri düşünülmekte idi.

Meme tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin incelenmesi, tedavinin saptanması yönünden öteden beri önem taşımaktadır (1,13,14,22,23).

Ayrıca, endometrium tümörleri ve diğer bazı tümörler dışında (20,33), steroid hormon bağımlılığı mutlak surette gözlemlenmemiş olan

böbrek (25), pankreas (10) ve mide (35) neoplazmalarında, cinsiyet steroid reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır.

Beyin tümör dokusunda reseptörlerle ilgili çalışmalar, 1980'li yıllarda başlamıştır (4,7,9,11,15,17,18,21,32,34,38,39). Bu yazıda, insan beyin tümörlerinde hormon reseptörleri ve hormon tedavisinde önemleri gözden geçirilmiştir. Konu, üç bölümde incelenmiştir: 1.Reseptör aranmasında kullanılan deneysel yöntemler, 2.Beyin tümör dokusunda hormon reseptörleri bulguları, 3.Reseptörlerin hormon tedavisindeki yeri.

1.Reseptör Aranmasında Kullanılan Deneysel Yöntemler: Alınan tümör örneği (0.5-2.5 g) serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra sıvı azot içinde dondurulur. Dokunun bir örneği patolojik tanı için kullanılır. İncelenecek doku örnekleri -80°C'de saklanabilmektedir (9). Reseptör incelemeleri sitozolde ya da nükleer fraksiyon gibi hücre alt fraksiyonlarında yapılır (4,7,9,21). Sitozol'un ya da nükleer fraksiyonunun eldesi için, doku önce homojenize edilir.

Doku homojenizatının eldesi: Donmuş halde bulunan doku numunesi, çözüldükten hemen sonra, ince parçalara doğranarak pH'sı 7,4 olan uygun bir tampon sistemi içinde homojenize edilir. Bundan sonraki tüm işlemler +4°C'de sürdürülür. Gerek nükleer fraksiyonun, gerekse sitozol'un eldesi için homojenat 800 g'de 10 dakika santrifüj edilir.

Nükleer fraksiyonun eldesi: 800 g'de çöken kısım, 4°C'de 0.6M KCl ile 60 dakika inkübe edilir ve 159,800 g'de 30 dakika santrifüj ile elde edilen süpernatant "nükleer ekstrakt" oluşturur (9). Bu ekstraktan bir kısmında dezoksiribonükleik asid (DNA) Burton (5)'ün kolorimetrik difenilamin reaksiyonuyla ölçülebilir. Diğer kısmı ise nükleer reseptör incelemesinde kullanılır.

Sitozol'un eldesi: 800 g'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen süpernatant fraksiyon tekrar, bu defa 159,800 g'de bir saat süreyle santrifüj edilir (9). Elde edilen süpernatant "sitozol"dür. Sitozol eldesinde bir başka yöntem doku homojenizatının, 105,000 g de bir saat santrifüjdür. Kullanılan tampon sistemi farklıdır (7).

Elde edilen sitozol'un bir kısmında total protein düzeyi, Lowry yöntemi (16) ile ya da daha yeni bir yöntem olan Bradford (3) yöntemi ile saptanabilmektedir. Sitozol'un diğer bölümü reseptör çalışmalarında kullanılabilir.

Reseptör çalışmaları: Sitozol numunesi, uygun bir tampon içerisinde seyreltilerek ml başına 1-2 mg protein gelecek şekilde ayarlanır ve iki seri tüp hazırlanır. Birinci seri tüpte, sitozol, ya da nükleer ekstrakt

giderek artan konsantrasyonlarda işaretli hormon ile iki saat süreyle 20°C'de (nükleer ekstrakt için) ya da 4°C'de (sitozol için) inkübe edilir. İkinci seri tüpte ise, işaretli hormon'un yanısıra, fazla miktarda işaretli hormon da yer almaktadır. Bu şekilde, "nonspesifik" bağlanma saptanabilmektedir.

Inkübasyon sonrasında, hormon'un serbest şekli ile reseptör şeklini ayırmak için dekstran kaplı aktif karbon eklenerek, serbest hormon bu şekilde adsorbe edilir ve santrifugasyon ile bağlı hormondan ayrılır. Reseptöre bağlı hormonu içeren süpernatant, doğrudan doğruya sintillasyon sıvısının içerisine alınarak beta aktivite, sıvı sintillasyon spektrofotometresinde ölçülür. Spesifik bağlanma, işaretli hormonu içeren ve içermeyen tüplerde saptanan bağlanma farkından saptanır (9).

Verilerin değerlendirilmesi: Veriler, reseptöre bağlanan hormon fraksiyonu ve dissosiyasyon sabitesi (K_D), Scatchard (31) yöntemi ile analiz edilir. Genelde 10^{-15} mol/mg'dan yüksek olan değerler pozitif, yani reseptörün varlığının kanıtlandığı şeklinde yorumlanmaktadır. Ayrıca, incelenen olgu sayısına göre, pozitif reseptör bulunmuş olan olgu sayısının oranı yüzde olarak verilmektedir.

2.Beyin Tümör Dokusunda Hormon Reseptörleri Bulguları: Bu konudaki çalışmalar, özellikle östrojen ve projesteron reseptörleri üzerinde yoğunlaşmıştır (4,7,8). Ayrıca, androjen reseptörleri (1,4), glukokortikoid reseptörler (1,4) ve insülin reseptörleri (11) üzerinde literatür bulguları da mevcuttur.

Östrojen Reseptörleri (ER) ve Projesteron Reseptörleri (PR): Meningiom, nörinom, gliom ve diğer bazı beyin tümör dokularında östrojen ve projesteron reseptörleri üzerindeki çalışmaların bulguları, Tablo'da özetlenmiştir. Bu Tablo'da söz konusu reseptörlerin, incelenen dokuda saptanmış oldukları sıklık, olgu sayısının yüzdesi olarak sunulmuştur. Tablodan da görüldüğü gibi, çeşitli araştırmacıların östrojen reseptörleri üzerindeki bulguları uyumlu değildir; ancak, tüm guruplar, projesteron reseptörlerin varlığını teyid etmiştir. Kantitatif açıdan bakıldığında, yani reseptör proteinini femtomol (10^{-15} mol) olarak miligram (mg) doku proteini başına hesaplandığında, projesteron reseptörlerinin, çoğunlukla yüksek düzeyde bulunmadığı göze çarpmaktadır. Sınırları, Courriere ve ark. (11)'na göre, $15-77$ fmol/mg olarak değişmektedir. Scatchard (31) yöntemi ile hesaplanan dissosiyasyon sabitleri (K_D), meningiomalarda 10^{-9} M'dan yüksek bulunmuştur: bu da, projesteron'un spesifik reseptörüne olan afinitesinin, meningiomalarda, meme tümörlerine göre düşük olduğunu göstermektedir. Poisson ve ark (26) ile Chaudhury ve ark. (6) da daha yüksek afiniteli reseptörler kaydetmemişlerdir.

Diğer taraftan, bazı araştırmacılar tarafından östrojen reseptörlerinin 10 f mol/mg'dan daha yüksek değerlere erişmediği bildirilmiştir (7,36).

Metastatik beyin tümörlerinin biyolojik karakteri primer tümörünki, ile aynıdır. Courrière ve ark. (7) inceledikleri metastazlarda, primer tümörün meme ya da uterus kanseri olduğu olgularda, her iki tür reseptörü saptamışlardır. Meme ve uterus tümörlerinin hormona olan duyarlılıkları bilindiğinden (1,13,14,22,23), bu tümörlerden kaynaklanan metastazlarda hormon reseptörü saptanmış olması doğaldır.

TABLO:Beyin tümörlerinde östrojen projesteron reseptörleri bulguları Özeti.

<u>Kaynak</u>	<u>Tümör Cinsi</u>	<u>Östrojen Reseptörü (%)</u>	<u>Projesteron Reseptörü (%)</u>
Poisson ve ark. 1980 (26)	Meningiom	59	100
Donnel ve ark. 1979 (8)	Meningiom	66	Yapılmamış
Schnegg ve ark. 1981 (32)	Meningiom	0	40
Kasantikul ve Brown 1981 (15)	Nörinom	75	Yapılmamış
Yu ve ark. 1982 (39)	Meningiom	94	82
Tilzer ve ark. 1982 (34)	Meningiom	0	66
Markwalder ve ark.1983(18)	Meningiom	59	76.5
Vaguero ve ark. 1983 (36)	Çeşitli tümörler	0	87.5
Brentani ve ark. 1984 (4)	Gliom	17	50
Martinez ve ark.1984 (21)	Meningiom	10	90
Fujimoto ve ark. 1984 (9)	Çeşitli tümörler	21	58
	Hipofiz adenom	100	Yapılmamış
	Meningiom	50	"
	Metastatik beyin tümörü	50	"
	Nörinom	25	"
	Gliom	15	"
Courrière ve ark.1985 (7)	Meningiom	0	83
	Çeşitli tümörler	0	50
Whittle ve ark. 1987 (37)	Meningiom	0	55
	Gliyal orijinli	0	0
Punnonen ve ark. 1987 (29)	Meningiom	0	75

İnsanda hipofiz adenomlarının, östrojen alındığında ya da gebelik sırasında büyüklük yönünden arttığı ve apopleksi ortaya çıktığı bilinmektedir (24). Fujimoto ve ark. (9)'nın hipofiz adenomunda %100 oranında östrojen reseptörü bulmaları, özellikle prolaktin salgılayan hipofiz adenomlarında yüksek östrojen reseptör konsantrasyonu kaydetmeleri, insan hipofiz adenomlarının östrojene kuvvetle bağımlı olduğunu düşündürmektedir.

Meningiomların da, hormona bağımlılık gösterdiğini düşündüren bir bilgi birikimi oluşturmaktadır:

- Meningiomların, sıklıkla kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir (30).
- Meningiom semptomları gebelik esnasında kötüye gitmektedir (2).
- Meningiomların kaynaklandığı leptomenenjilerde östrojen reseptörü saptanmıştır (27).
- Tablo'da görüldüğü gibi, birçok araştırmacılar meningiomlarda östrojen ve/veya projesteron reseptörleri saptanmışlardır (7,8,9,18,21,32,34,39).

Östrojen reseptörünün saptanmayıp yalnızca projesteron reseptörünün saptandığı (ER⁻PR⁺) tümörler için (7,32,34,36) projesteron düzeyinin, muhtemelen östrojen reseptörü yolu ile östrojen tarafından düzenlendiği hipotezi geçerli olamamaktadır. Markwalder ve ark. (18) projesteron sentezinin meningiomlarda östrojen tarafından düzenlenmediğini bildirmiştir.

Androjen reseptörleri (AR): Beyin tümörlerinde östrojen ve projesteron reseptörlerine oranla çok daha az sayıda araştırmacı tarafından çalışılmıştır (4,32). Brentani ve ark. (4)'na göre, androjen reseptörleri (AR), meningiomlarda %100, gliomlarda %42 oranında bulunmaktadır. Schwegg ve ark. (32) ise %20 oranında androjen reseptörü bildirmişlerdir. Bu farklılıklar, değişik bağlayıcı kullanımından kaynaklanmış olabilir (metiltrenolon veya dihidrotestosteron).

Glukokortikoid reseptörleri (GR): Brentani ve ark. (4) meningiomlarda %100, gliomlarda ise %58 oranında GR bulmuşlardır. Meningiomların gliomlara göre daha yüksek düzeyde GR içerdiğine dair bu bulgular, Yu ve ark. (38)'nin bulguları ile uyum içerisindedir. Ayrıca, beyin tümörüne bağlı olarak oluşan ödemin deksametazon ile giderilmesinin tümördeki glukokortikoid (GR) reseptör konsantrasyonu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (38).

İnsülin reseptörleri: Glial orijinli beyin tümörlerinde insülin reseptörleri, ilk kez 1985'de Grunberger ve ark. (11) tarafından incelenmiştir¹²⁵. İnsülin kullanılarak insülin reseptörünün konsantrasyonu, afinitesi, spesifitesi, pH, zaman ve ısıya bağımlılığı ölçülmüştür. Ayrıca, insülin tarafından endüklenen reseptör "down regulation" ı, insülin'in stimüle ettiği beta-sübünit'in otofosforilasyonu ve ekzojen sübstratların fosforilasyonu ve de glioblastoma hücrelerine, insülin ile stimüle olan glukoz girişi gözlemlenmiştir. Tüm bu özelliklerin, insülin etkisine hedef olan dokulardaki insülin reseptörlerininine uyduğu görülmüştür.

Geleneksel olarak, merkezi sinir sistemi insülin etkisine hedef bir organ olarak düşünülmemiştir. Diğer taraftan, kan-beyin bariyerinin varlığına rağmen, insülin merkezi sinir sisteminde bulunmuştur (12). Neonatal insan beyninin çeşitli komponentlerinde de spesifik insülin reseptörlerinin varlığı kanıtlanmıştır (28).

Grunberger ve ark. (11) beyin başlıca hücresele komponenti olan glia'da yapısal ve fonksiyonel özellikleri yönünden insülin hedef organındaki benzer, spesifik insülin reseptörlerini ortaya çıkarmış bulunmaktadır.

3. Reseptörlerin Hormon Tedavisindeki Yeri: Meme kanserinde biyopsi sonuçları reseptör-pozitif olarak bulunduğunda, hormonal terapinin etkin olduğunu düşünülmesine rağmen, beyin tümörlerinde hormonal terapinin faydalı olup olmadığı konusunda henüz fikir birliği mevcut değildir. Hipofiz adenomu, meningiom ve nörinomlar genelde benign tümörler olup bu tümörlerde östrojen reseptör konsantrasyonu, meme kanserinde saptanan konsantrasyona göre düşük bulunmuştur (17). Ancak, bazı araştırmacılar (21) çok yaygın inoperabl meningiomlarda antiprojestin hormonal tedavinin kullanılabileceğini, ya da, meningiomların kısmi cerrahi rezeksiyonunda, koadjuvan terapi olarak başvurulabileceğini önermişlerdir. Hatta bu tedavinin, multipl meningiomatozisli olgularda ya da meningiomu yaşlı hastalarda, preventiv olarak düşünülebileceğini ortaya atmışlardır. Dekametazon'un kronik administrasyonunun, birçok olguda, rezeksiyonu yapılamayan meningiomların yaygınlaşmasını önlediği, aynı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (21). Bu olayın mekanizması progesteron'un sürrenal bezinde sentezinin kortikosteroid hormonu tarafından süpresyonu olarak açıklanabilmektedir.

Gerek meningiom, gerekse diğer beyin tümörlerinde etkin bir hormonal terapinin saptanması için, daha ileri biyokimyasal ve klinik çalışmaların gerektiğine dair, bu konuda çalışan araştırmacılar, fikir birliğine varmışlardır.

Sonuç olarak, beyin tümörlerinde hormon reseptörlerinin varlığına dair bulguların, kalitatif ve kantitatif farklılıklara rağmen giderek yaygınlaştığı, dolayısıyla, tümörün biyolojik gelişiminde, birtakım hormonların, reseptörleri yoluyla etki edebileceği varsayımının dışlanamayacağı ve de bu bulguların, meningiomların kadında erkekte daha sık görülmesi gebelik huzlu gelişmesi, ve de meme kanseriyle meningiomun gözlemlenmiş ilişkisini açıkladığı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Allegra, J.C., Lippman, M.E., Thomson, E.B.; Relationship between the progesterone, androgen and glucocorticoid receptors and the response rate to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer. Res.* 1979; 39: 1973-1978.
2. Bickerstaff, E.F., Small, J.M., Quest, I.A. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1958; 21: 89-91.

3. Bradford, M. Anal. Biochem. 1976; 72: 248-254.
4. Brentani, M.M., Lopes, M.T.P., Martins, V.R., Plese, J.P.P.: Steroid receptors in intracranial tumors. Clinical Neuropharmacol. 1984; 7/4: 347-350.
5. Burton, K. A Study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid. Biochem. J. 1956; 62: 315-322.
6. Chaudhury P.K., Walker, M.J., Beattie, C.W., Das Gupta, T.K. Presence of steroid receptors in human soft tissue sarcomas of diverse histological origin. Cancer Res. 1980; 40: 861-865.
7. Courrière, P., Tremoulet, M., Eche, N. ve Armand, J.-P. Hormonal steroid receptors in intracranial tumours and their relevance in hormone therapy. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1985; 21/6: 711-714.
8. Donnell, M.S., Meyer, G.A., Donegan, W.L. Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. J. Neurosurg. 1979; 50: 400-502.
9. Fujimoto, M., Yoshino, E., Hirakawa, K., Fujimoto, J. ve Tamaya, T. Estrogen receptors in brain tumors. Clinical Neuropharmacol. 1984; 7/4: 357-362.
10. Greenway, B., Iqbal, M.J., Johnson, P.J., Williams, R. Estrogen receptor proteins in malignant and fetal pancreas. Br. Med. J. 1981; 283: 751-753.
11. Grunberger, G., Lowe, W.L., McElduff, A. ve Glick, R.P. Insulin receptor of human cerebral gliomas. Structure and function. J. Clin. Invest. 1986; 77: 997-1005.
12. Harankova, J., Roth, J. ve Brownstein, M.J. Concentration of insulin and of insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocintreated rodents. 1978; Clin. J. Invest. 64: 636-642.
13. Horwitz K.B., McGuire, W.L., Pearson, O.H. ve Segaloff, A. Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer: a hypothesis. Science 1975; 189: 726-727.
14. Hubay C.A., Pearson O.H., Marshall J.L. Adjuvant chemotherapy, antiestrogen therapy and immunotherapy for stage II breast cancer. Cancer 1980; 2805-2808.

15. Kasantikul, V., Brown, W.J. Estrogen receptor in acoustic neurilemmomas. *Surg. Neurol.* 1981; 15: 105-109.
16. Lowry, O.H., Rosebrough, N.Y., Farr, A.L. ve Randall, R.S. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
17. Magdelenat, H., Pertuiset, B.F., Poisson, M. Progesterin and oestrogen receptors in meningiomas. Biochemical characterization, clinical and pathological correlations in 42 cases. *Acta Neurochir. (Wien)* 1982; 64: 193-213.
18. Markwalder, T.M., Zava, D.T., Goldhirsch, A., Markwalder, R.V. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas in relation to clinical and pathologic features. *Surg. Neurol.* 1983; 20:42-47.
19. Markwell, M.A.K., Haas, S.M., Bieber, L.L. ve Tolbert, N.E.A. Modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Anal. Biochem.* 1978; 87: 206-210.
20. Martin, P.M., Rolland, P.H., Gammère, M., Serment, H. Les récepteurs hormonaux stéroïdiens de l'estradiol et de la progestérone dans les cancers de l'endomètre: signification du récepteur de la progestérone. *J. Ecol. Gyn. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 1979; 8: 681-684.
21. Martinez, R., Marcos, M.L., Figueras, A. ve Vaquero, J. Estrogen and progesterone receptors in intracranial tumors. *Clin. Neuropharm.* 1984; 7/4: 338-342.
22. McGuire, W.L. Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy. *Recent Prog. Horm. Res.* 1980; 36: 135-156.
23. Osborne, C.K., McGuire, W.L. The use of steroid hormone receptors in the treatment of human breast cancer: a review. *Bull. Cancer (Paris)* 1979; 66: 203-210.
24. Peillon, F., Vila-Porcile-é, Olivier, L., Racadot, J. L'action des oestrogènes sur les adénomes hypophysaires chez l'homme. *Ann. Endocrinol. (Paris)* 1970; 31: 259-270.
25. Pizzocaro, B. Estrogen receptors and MPA treatment in metastatic renal carcinoma. *Tumori* 1980; 66: 739-742.

26. Poisson, M., Magdelenat, H., Foncin, J.F. Récepteurs d' oestrogènes et de progestérone dans les méningiomes. *Edute de 22 cas. Rev. (Neurol) (Paris) 1980; 136: 193-203.*
27. Poisson, M., Magdelenat, H., Martin, P.M. ve ark. Récepteurs de progestérone de la leptoméninge humaine normale chez l'adulte. *Rev. Neurol 1983; 139: 163-164.*
28. Potau, N., Riuder, E. ve Ballabriga, A.: Insulin receptors in human brain in relation to gestational age. In *Current Views on Insulin Receptors*. D. Andreani, R. De Pirro, R. Laura, J. Olefsky ve J. Roth. Academic Press, London/New York, 1981; 422-427.
29. Punnonen, R. ve Kuurne, T.: Estrogen and progestin receptors in intracranial tumors. *Hormone Res. 1987; 27: 74-77.*
30. Russell, D.S., Rubinstein, J.J. *Pathology of tumors of the nervous system*, 4. baskı, London: Edward Arnold, 1977.
31. Scatchard, G., The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad. Sci. 1949; 51: 660-672.*
32. Schnegg, J.P., Gomez, F., Le Marchand-Beraud, T., Tribolet, M.: Presence of sex steroid hormone receptors in meningioma tissue. *Surg Neurol 1981; 15: 415-418.*
33. Stedman, K.E., Moore, G.E., Morgan, R.T. Estrogen receptors in diverse human tumors. *Arch. Surg. 1980; 115: 244-248.*
34. Tilzer, L.L., Plopp, F.V., Evans, J.P., Stone, G., Alward, K. Steroid receptor protein in human meningiomas. *Cancer. 1982; 49: 633-636.*
35. Tokunaga, A., Kojima, N., Andoh, T. Hormone receptors in gastric cancer. *Eur. J. Cancer, Clin. Oncol. 1983; 19: 687-688.*
36. Vaquero, J., Marco, M.L., Martinez, R., Bravo, G. Estrogen and progesterone receptor proteins in intracranial tumors. *Surg. Neurol. 1983; 19: 11-13.*
37. Whittle, I.R., Hawkins, R.A. ve Miller, J.D.: Sex hormone receptors in intracranial tumours and normal brain. *Eur. J. Surg. Oncol. 1987; 13: 303-307.*
38. Yu, Z., Wrangé, Ö., Roethlis, J., Matam, A., Granholm, L., Gustafsson J.A. A study of glucocorticoid receptors in intracranial tumors. *J. Neurosurg. 1981; 55: 757-760.*
39. Yu, Z., Wrangé, Ö., Haglund, B., Granholm, L., Gustafsson, J.A.: Estrogen and progestin receptors in intracranial meningioma. *J. Steroid. Biochem. 1982; 16: 451-456.*