



Konu Yazarı

Doç. Dr. Orhan ÜNAL
Op. Dr. Bülent KARS

Yazışma adresi

Dr. Lütfi Kırdar
Kartal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Semiha Şakir Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği
İSTANBUL

**POSTMENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ
(HT) VE KANSER RİSKİ**

Hormon tedavisi (HT) meno-pozun getirdiği rahatsız edici semptomları ortadan kaldırmakta, osteoporozu önlemekte ve kardiyovasküler hastalıklardan korunma sağlamaktadır. Kadınlarda ortalama yaşam beklentisi 75 yıl olarak kabul edilirse bunun 1/3 'ü postmenopozal dönemde geçmektedir. Postmenopozal dönemde kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve ürogenital atrofiye bağlı risklerin azaltılması amacıyla hormon tedavisinin (HT) hemen her kadına uygulanması önerilmektedir. Bunun yanında postmenopozal dönemde genel kanser insidansın da bir artış olmaktadır⁽¹⁾.

Genital kanser tedavilerinden sonra seksü-el fonksiyonlar ciddi şekilde etkilenmekte, vasküler ve vaginal semptomlar, genito-üriner sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta tedavi sonrasında uzun bir yaşam elde etme olanağına kavuşursa da osteoporoz ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanmaktadır. Hekimler kanseri tedavi ederken, hastanın bir insan olduğunu, ailesi ve toplumu olduğunu unutarak sadece kanser ile ilgilenirler. Ancak son zamanlarda kanser tedavilerinden sonra hayat kalitesi ile ilgili endişeler nedeniyle bu görüşler süratle değişmektedir. Genital sistem dışındaki kanserlerde (örneğin akciğer, mide kanseri) ve hormon ile ilişkisi bulunmayan genital kanserler sonrasında (örneğin vulva, serviks kanseri) HT'nin tedavideki yeri artık tartışmasız olarak oturmuştur. Tartışmalar meme, endometrium, over ve kolorektal kanserler üzerinde olmaktadır.

Hormon Tedavisinin avantaj ve dezavantajları bu tedavi uygulanmaya başlandığından beri tartışılmaktadır. HT ve jinekolojik kanser riski, HT almakta olan kadında tedavi sırasında veya sonrasında ortaya çıkan, olasılıkla östrojen/progestagenlerin indüklediği jinekolojik kanserleri tanımlar. HT'nin kesilmesinde veya kullanılmasında tereddüte neden olan en önemli sorun HT ile gelişebilecek çeşitli kanserler arasında bir ilişkinin olup olmadığıdır. Bu kompleks konuya yakın dönemde yapılmış çalışmaların daha fazla ışık tutacağı umut edilmektedir.

SEKS STEROİDLERİNİN ETKİLERİ

Normal hücrelerde büyüme sıkı kontrol altındadır. Eğer bir hücre ekstraselüler ortamdan büyüme için bir uyarı almazsa çoğalmayacaktır. Normal hücrelerde büyüme; uyarıcı ve durdurucu mekanizmalar arasındaki mükemmel ve bilinçli denge tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Neoplastik hücrelerde bu kontrol

kaybolmuştur. Hücre kontrolündeki kayıp, hücre çoğalmasını uyarıcı faktörlerdeki artışa veya inhibitör faktörlerdeki azalmaya bağlıdır. Malign bir tümörün doğal seyri 3 aşamada oluşur:

1. Başlama
2. Uyarılma
3. İlerleme

Bilinen herhangi bir karsinojen hücre DNA'sını hasara uğratarak onkogenler, tümör supresör genler ve apoptozisi düzenleyen genleri değiştirebilir. Onkogenler, supresör genler; etkilerini tümörün herhangi bir anında gösterebilirler. Başlatılma döneminde uyarıcı olarak veya ilerlemenin bir basamağını başlatabilirler. Tam neoplastik bir fenotipin kazanılması için birçok onkogenin aktivasyonu ve birçok büyüme supresör genlerinin inaktivasyonu gereklidir⁽²⁾.

Menopozdaki bir kadında ortaya çıkan morbiditeden, steroid hormonların dolaşımdan çekilmesi sorumludur. Seks steroidleri, hücrede doğrudan DNA hasarı yapmaz. Hücre çoğalmasını uyararak veya inhibe ederek, tümörün progresyonunu etkiler. Seks steroidleri meme ve endometrium kanserleriyle ilişkilidir, over ve kolon kanserinde olası bağıntıları vardır.

Progestagenlerin etkileri

1. Progestagenler, östradiol dehidrogenaz ve östron sülfotransferaz enzimlerini indükleyerek aktif hormon olan östradiolü aktif olma-yan östron sulfata dönüştürür⁽¹⁾. Bunun sonucunda östrojenlerin kanser hücre aktivitesindeki muhtemel etkileri azaltılmış olur⁽³⁾.
2. Hem memenin lobüloalveoler hücrelerinde, hem de endometrial stromal hücrelerde geçici proliferatif etki gösterirler⁽⁴⁾.
3. Uzun süre kullanımları endometrial ve meme hücrelerinde mitozu inhibe eder^(1,5).
4. Hücrelerdeki östrojen reseptörlerini azaltırlar⁽⁵⁾.
5. Muhtemelen bazı büyüme faktörlerini inhibe ederek kanser hücrelerindeki mitozu azaltırlar^(4,6).
6. Prolifere olan meme ve endometrial hücrelerde matürasyonun tamamlanmasını sağlarlar⁽¹⁾.

Östrojenlerin etkileri

1. Tedavi ile tümörün tamamen ortadan kaldırılması durumunda östrojen kullanımı herhangi olumsuz bir etkiye neden olmayacaktır.
2. Kanserlerin önemli bir kısmında östrojen reseptörleri

bulunmadığı için bu kişilerde östrojen kullanımı olumsuz bir etkiye neden olmayacaktır.

3. Progestagenlerin ilavesi ile östrojenlere bağlı mitoz riski önemli düzeyde azalacaktır.
4. Östrojen kullanımı kişinin savunma sistemini güçlendirmektedir⁽⁴⁾.

Yukarıda sayılan iki hormona ait etkiler göz önüne alındığında, HT'nin yararları ve risklerinin hasta ile tartışılarak tedaviye karar verilmesi gereği esas olmalıdır. Kanser tedavisi sonrası hormon kullanımı tartışıldığında göz önüne alınması gereken faktörler; uygun HT ile diğer kanserlerin profilaksisi sağlanmalıdır, hormonlar kanserin büyümesine neden olmamalı aksine hücre bölünmesini inhibe etmelidir, hormon kullanımı ile yaşam kalitesi düzeltilmelidir, hormon tedavisi yaşamı uzatmalıdır.

HT VE VULVA-VAJEN KANSERİ

Vulvanın normal dokusunda estrojen ve progesteron reseptörleri mevcuttur. Vulva hormon bağımlı dokuya sahiptir. Az sayıda epidemiyolojik çalışmada, östrojenlerin ve progestagenlerin mitotik aktivite artışına sebep olduğu hususunda yeterli kanıt bulunamamıştır⁽⁴⁾. Sadece bir çalışmada Östrojen Tedavisine (ET) progestagenlerin ilavesinin in situ veya invaziv kanser riskini arttırmadığı ve olasılıkla invaziv kanser riskini azalttığı gösterilmiştir⁽⁷⁾. Vajen epitelinde de östrojen ve progesteron reseptörleri mevcuttur. Olguların çoğu 60 yaş üzerindedir. Östrojen hiperplaziye yol açmadan epitelde kalınlaşma ve gelişmeyi sağlar⁽⁸⁾. Östrojen vajinal epitelin atrofisi için tedavide kullanılır. Vajen kanserli hastalarda HT'nin ek kanser riski oluşturmadan güvenle kullanılabilmesi bildirilmiştir⁽⁴⁾.

HT VE SERVİKS KANSERİ

Normal pubertede servikal dokunun gelişimi seks steroidleriyle desteklenir. Serviks kanseri gelişimi ile hormonal faktörlerin ilişkisi olabileceğine dair net kanıtlar mevcut değildir. Pre ve postmenopoz, benign ve malign lezyonlarda östrojen ve progesteron reseptörü (+) bulan çalışmalar mevcuttur^(9,10). Sadan ve ark. normal, intraepitelial neoplazi ve invaziv kanseri olan kişilerde ser-vikste östrojen ve progesteron reseptörlerini araştırmışlardır⁽¹¹⁾. Progesteron reseptörleri normal servikslerde

preinvaziv ve invaziv lezyonları bulunanlara göre önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Buna karşılık normal ve anormal servikslerde östrojen reseptör konsantrasyonlarının farklı olmadığını saptamışlardır. Araştırmacılar bu sonuçlara göre invaziv skuamöz hücreli serviks kanseri nedeniyle tedavi olanlarda, HT'nin endike olduğu durumlarda kullanılabilmesini vurgulamışlardır.

Serviksin adenokarsinomu bir istisnadır. Bu kanserde progestagen kullanmadan östrojen kullanımı mitotik aktivitede artışa neden olabilir. Adami ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, HT'nin serviks adenokarsinomu riskini arttırabildiğini (RR:2.1), invaziv skuamöz kanser riskini azalttığını göstermiştir (RR:0.85)⁽¹²⁾

HT VE OVER KANSERİ

Over kanseri jinekolojik kanserler içinde geç evrede tanı aldıklarından prognozu kötüdür. Malign over tümörlerinin yaklaşık %90'ı epitelyal kanserlerdir. Östrojen ve progesteron reseptörleri, immünohistokimyasal teknikler veya insituhibridizasyon ile over kanserlerinin %30-60'ında saptanmıştır⁽¹³⁾. Reseptör konsantrasyonu ile prognoz arasında kesin bir ilişki belirlenmemiştir. Yüksek östrojen reseptörü olan over kanserlerinin reseptör negatif olanlarla karşılaştırıldıklarında kemoterapiye daha iyi yanıt verme eğilimleri vardır⁽¹⁴⁾. Over kanserlerinin çoğunluğu postmenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu yüz-den bu vakalarda östrojen düzeyleri çok düşüktür. Her ne kadar over endokrin bir organ olmakla beraber epitelyal kanserlerde, endometrial kanserlere oranla hormon reseptör düzeyleri düşüktür.

HT ile over kanser riski arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sonuçları çelişkilidir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar östrojen replasman tedavisi alanlarda over kanser riskinin arttığını, bazı çalışmalar ise riskte artışın olmadığını göstermiştir. Ancak son yıllarda yapılan topluma dayalı olgu kontrollü⁽¹⁵⁾ kohort prospektif çalışmada⁽¹⁶⁾, östrojen replasman tedavisi alanlarda riskin arttığını ancak bu artışın istatistiksel olarak önemli olmadığını gösterilmiştir.

“Breast Cancer Detection Demonstration Project” çalışmasında: Over kanser riski 10-19 yıllık kullanım için RR:1.8; Over kanser riski >20 yıllık kullanım için RR:3.2 tespit edilmiş; ET'nin her yılı için yıllık %7'lik risk artışı olduğu bulunmuştur. Östrojenin uzun süreli kullanımıyla ortaya çıkabilecek riski değerlendirebilmek

için yapılan büyük ölçekli çalışmaların bile istatistiksel gücü kısıtlıdır. Sonuç olarak, HT ile over kanseri riski arasında açık bir ilişki gözlenmediği saptanmıştır. Yukarıdaki bulgular doğrultusunda; ancak endometrioid tip ve berrak hücreli tü-mörlerde tedaviye progesteron eklenmesi ile hücrese mitozun önlenmesi düşünülmelidir (4). HT'nin borderline över tümörü veya iyi diferansiye över tümörlerinde kullanımının etkileri ile ilgili yeterli literatür bilgisi yoktur.

Doğal olarak burada HT hastanın kanseri üzerinde olumlu bir etki yapsın diye verilmemektedir. Eğer ileride over kanserlerinin prognozu ve sürvisi iyileştirilebilirse ortaya çıkabilecek olan osteoporoz riskine karşı hastaların korunması amaçlanmalıdır⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ .

HT VE ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanser olup kadınlarda görülen kanserler arasında % 6 oranındadır. Endometrium kanseri postmenopozal kanama gibi bir semptomu sahip olduğu için genellikle erken evrede tanısı konmaktadır. Endometrium kanserinin gelişmesi için belirlenmiş olan risk faktörleri arasında; nulliparite, endojen ve eksojen hormonlar (östrojenler), obesite, diabetes mellitus yer alır⁽¹⁹⁾.

Karşılanmamış orta/yüksek doz eksojen östrojen kullanımı, endometrial hiperplazi ve atipik hiperplazi riskini büyük oranda artırır. Cochrane derlemede, endometrial hiperplazi riskinin karşılanmamış estrojenin zamanına ve dozuna bağlı şekilde tedavinin 6. ile 36. aylar arasında görülebilme odds oranını 5.4 ile 16 arasında değiştiğini tespit etmişlerdir⁽²⁰⁾. Meta-analizler, estrojen kullanımının süresi ve dozu ile endometrial hiperplazi gelişmesi arasındaki bağlantıyı net olarak ortaya koymaktadır. Estrojen kullanan kadınlar ile kullanmayanlar arasında rölatif risk (RR) 2.3 (%95 CI 2.1-2.5) olarak bulunmuş ve bu risk kullanım süresi uzadıkça artış göstermiştir (RR=9.5)⁽²⁰⁾.

Tek başına östrojen kullananlarla karşılaştırıldığında, östrojen+progestagen kullananlarda endometrium kanser insidansı belirgin olarak düşük bulunmuştur (RR=0.8, %95 CI 0.6-1.2) (21). Kadın Sağlığı İnsiyatifi çalışmasının durdurulan kolunda endometrial kanser gelişme riski kesintisiz kombine HT alan grup ile plasebo arasında benzer bulunmuştur⁽²²⁾ Progestagenlerin etkileri kullanım süresi ve doza bağımlı olduğu; siklik tedavi rejimlerinin kesintisiz rejimlerden daha az başarılı olduğu yolunda

gözlemsel çalışmalar sunulmuştur^(21,23).

Siklik HT'nin oluşturduğu riski azaltmak için progestagenleri ayda en az 10-12 gün veya 14 gün kullanılması önerilmektedir. Medroksiprogesteron asetat (MPA) için minimum. etkin doz: 10 mg/gün, noerethindron asetat (NETA) için 2.5 mg/gün, didrogesteron için 10-20 mg/gün olarak önerilmektedir

Bazı endometrial tümörler, östrojen bağımsızdır. Bu durumda, progestagenlerin eşzamanlı kullanımı her zaman endometriumdaki malign dönüşümü engellemez^(24,25). Progestagenlerden olabilecek yan etkilerden (meme dokusu üzerine, HDL/LDL kolesterol oranı, depresyon, koroner kalp hastalığı) dolayı daha düşük progestin dozları gündeme gelmiştir ancak endometriumu koruyacak en düşük etkin progestin dozu araştırılmaktadır Casper ve Rozenberg tarafından önerilen kesintili norgestimate (3 günlük aralarla) + kesintisiz 17-beta östradiol hasta uyumunu arttırarak potansiyel yan etkileri azaltarak menopozal semptomları giderdiği yönündedir ancak endometrial kanser riskini azaltıp azaltmadığı yönünde henüz geniş çalışmalar yoktur^(26,27). Kesintisiz kombine tedavi, şu anki bilgiler eşliğinde en düşük endometrium kanser riski taşımaktadır.

Günümüzde sadece gözleme bağlı retrospektif üç çalışmanın sonuçlarına bağlı, evre I ve II endometrial kanserde kombine östrojen ve progestin tedavisi kontraendike olarak gözükmemektedir. Bu üç çalışmada kanser rekürrensi ve ölüm oranı ET alan grupta daha az görülmüştür⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Endometrial kanser tedavisi görmüş kadınlarda HT'nin güvenilirliğini göstermek amaçlı 1997 yılında başlatılan çok merkezli çalışma devam etmekte olup evre I ve II endometrium kanserli hastalara randomize konjuge estrojen ile plasebo verilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları çıkana kadar bilgilerimiz sınırlı kalmaktadır.

HT VE MEME KANSERİ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir ve tüm yeni kanser vakalarının % 30'unu içermektedir. Kadınlardaki kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta gelmektedir. Her 8 kadından 1'inde görülmektedir. Mammografik görüntüleme yönteminin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak son yıllarda meme kanserinin insidansında artış olmuştur. Mamografi gibi yöntemler sayesinde meme kanseri erken dönemde ve küçük boyutta yakalayıp tedavi edebilmektedir. Fakat

aynı zamanda hastalığa neden olan risk faktörleri ve bunların giderilmesi de göz önüne alınmalıdır.

Meme kanseri ile hormonlar arasındaki ilişki ilk kez George Basten tarafından 1896 yılında bahsedilmiştir. Son 30 yılda HT kullanımının kadının meme kanser riskini arttırıp arttırmadığını araştıran 50'den çok gözlemsel çalışma yayınlanmıştır, ancak sonuçlardaki uyumsuzluk nedeniyle kesin bir sonuç elde edilememiştir.

Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda endojen estrojene reproduktif çağda fazla maruz kalma (erken menarş, geç menopoz, geç yaşta çocuk sahibi olma, nulliparite) ile hayatın ilerleyen dönemlerinde meme kanseri riskinde artıştan söz edilmektedir. Hangi kadınların risk altında olduğu kesin belirlenememiştir. Bu konuda suçlanan risk faktörleri arasında; testosteron düzeyleri, vücut kitle indeksi >25 kg/m² olması, bel kalça oranı, alkol kullanımı, mamografideki yoğunluk, aile hikayesi pozitifliği sayılmaktadır. Şu ana kadar estrojenin insanlarda meme kanserini başlattığına yönelik klinik bir çalışma yoktur. Fakat vaka-kontrol ve kohort çalışmaları sonucunda menopoz sonrası eksojen estrojenin meme kanseri riskinde artışa sebep olduğu tespit edilmiştir.

Elli bir kohort ve vaka-kontrollü çalışmanın meta-analizinde; HT kullanmakta olanlar ve kullanımı henüz bırakmış olanlarda her yıl için 1.023'lük bir risk artışı söz konusudur. Beş yıl HT kullanımı sonrası meme kanseri tanısı alma rölatif riski 1.35'e çıkmaktadır (1.21-1.49). HT'ni bırakalı 5 sene ve daha fazla olan kadınların takiplerinde ise risk artışı tespit edilmemiştir.

En son çıkan 'Milyon kadın çalışması'nda; İngiltere'de yaşayan 50-64 yaşları arasında ve ulusal meme kanseri tarama programına dahil, her 3 yılda bir mammografi çekilen yaklaşık bir milyon kadında, değişik tipte hormon tedavilerinin meme kanseri sıklığı üzerindeki etkileri araştırıldı⁽³²⁾. Şu ana kadar yapılan en geniş ölçekli gözleme dayalı bu anket çalışmasında gözlem süresi 5 yıl (1996-2001) olarak tutulmuş. Sonuçların değerlendirilmesinde HT ile meme kanseri rölatif riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu artışın Estrojen+progesteron grubunda (EPT)'de (RR:2.00), estrojen grubundan (ET'den) (RR:1.30) daha fazla olduğu görülmektedir. Tibolon da (RR:1.45), EPT kadar olmamakla beraber, meme kanseri riskini ET'den daha fazla arttırmaktadır. Bu artışların 1-2 yıl içinde olabildiği ileri sürülmektedir. HT kullanımı ile görülen meme kanseri risk artışının, tedavinin kesilmesinden itibaren 5 yıl sonra ortadan kalktığı bildirilmektedir. Çalışma, her ne kadar çok sayıda olgu içerirse de, prospektif randomize olmayan, gözleme dayalı

bir çalışmadır. İki anket arasında sorulan sorular açısından ciddi farklar bulunmaktadır. Mammografiler 3 yıl aralar ile çekilmiştir. Her yıl mammografi çekilmemiş olması nedeniyle, bazı meme kanseri olguları atlanmış olabilir. Meme kanseri olguları ilk 1-2 yıl içinde hemen artış göstermektedir. Bu bulgular daha önceki geniş bilgi birikimine ters düşmektedir. Çalışmada, kadınların 1/3'ne değişik tipte hormon tedavisi uygulanmış, buna karşın hormon tedavisi değiştirme nedeni açıklanmadan, en son kullanılan ilaç kayıtlara geçmiştir. Geniş vaka sayısı içermesine rağmen çok eleştiriler almış bir çalışmadır.

Son yıllarda, HT ve düşük doz tamoksifen kombinasyonunun, her iki ajanın risklerini azaltırken yararlarını koruyup korumadığı test edilmektedir⁽³³⁾.

Tamoksifen ve HT kombinasyonunun potansiyel faydaları:

1. HT bağımlı kanser riskinde azalma
2. Tamoksifen çalışmalarından çıkma oranının azalması
3. Tamoksifen bağımlı endometrium kanseri riskinin azalması
4. Tamoksifen yan etkilerinin azalması (vazomotor ve ürogenital semptomlar)

Meme kanseri, etyolojisinde meme epitelinin steroid hormonlarına ömür boyu maruziyeti ile çok sıkı bağlantısı gösterilse de genetik kökeni olan bir kanserdir. BRCA-1 ve BRCA-2 genleri hücre siklus kontrolünde ve DNA onarımında rol alırlar. BRCA-1 geninin meme kanseriyle ilişkisi gösterilmiştir. BRCA-1 gen mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri riski çok yüksektir; 70 yaşında %80 civarındadır. Sporadik tümörlere göre daha agresif olup daha yüksek histolojik grade'lere sahip olurlar. Bu modelde östrojenler kuvvetli promoter (ilerletici) ajan olarak rol oynarlar. Epidemiyologlar, gelişen moleküler genetik teknoloji ile genetik profile dayanarak yüksek ve düşük riskli gruplarını daha iyi belirleme uğraşındadırlar. Bugün için yapılan genomik ekspresyon ile ilgili 'microarray' çalışmalarında meme kanseri için kişisel risk profilleri çıkarılmaktadır. Böylece, hastalara HT'ni gelecekte kişisel genomik imprintin gösterdiği risk faktörlerine göre dozu ve süresi farklı olabilecek bir öneride bulunabileceğiz⁽³⁴⁾.

HT VE KOLOREKTAL KANSER

Kolon ve rektum kanseri her 15 kadından birinde görülmektedir. Kolorektal kanser gelişimindeki risk

faktörleri hayvan yağından zengin ve liften fakir beslenme, polipozis koli gibi otozomal dominant herediter sendromlar ve inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Yakın yıllarda östrojenin kolorektal kanser gelişimini azalttığı söylenmiştir. In vitro çalışmalar ekzojen östrojenin barsak kanseri riskini safra asid konsantrasyonunu azaltarak veya direkt kolon mukozasına etkisi ile azalttığını göstermiştir⁽²⁾. Safra asitlerinin kolon epitelinde maligen değişimi başlattığı ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Eksojen östrojenler ise sekonder safra asidi üretimini azaltmaktadır. Eksojen östrojenler, kolorektal kanserlerin gelişiminde rol alan İnsülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1)'i azaltmaktadır⁽³⁵⁾.

Çalışmaların çoğunda hormon kullanıcıları arasında azalmış risk bulunmuştur. Yakın dönemde yayınlanmış 2 çalışma östrojen kullanımının önemini ve kolorektal kanser riskini azalttığını göstermiştir^(36,37). Hormon replasman tedavisi kullananlarda kolon kanseri için oran 0.6 olup (%95 CI , 0.4-1.0) rektal kanser için riskin azalmadığı görülmüştür. Bu ilişki tedavinin süresi ile değişmemiştir. Hormon replasman tedavisini yakın dönemde kullananlarda koruyucu daha fazla olup oran 0.67' dir (% 95 CI, 0.59-0.77). Tedaviyi hayatının herhangi bir döneminde alanlarda bu oran 0.88' dir (% 95 CI, 0.80-0.97). Hormon replasman tedavisinin uygulanması ile proksimal ve distal kolon kanseri gelişimi arasında relatif risk açısından bir fark tespit edilmemiştir.HT'nin koruyucu etkisi, tedavinin kesilmesinden sonraki 5-10 yıl içinde azalmadan devam etmektedir.

SONUÇ

Postmenopozal kadınların HT kullanımı yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeye neden olur ve sağlıkla ilgili koruyucu anlamda pek çok fayda sağlar. HT ve kanser ilişkisi arasındaki cevaplar net değildir.HT kullanım kararı, tedavinin bireye özgü potansiyel yarar ve riskleri göz önünde bulundurularak, klinisyen ve hastanın ortak çabasıyla verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gambrell RD. The menopause: Benefits and risks of estrogen progesterone replacement therapy. *Fertil Steril* 1982;37:457.
2. S. Giordano, S. Corso, P. Controtto. Oncogenes and Tumor supresor genes. In: A.R. Genazzani (eds) *Hormone Replacement*

- therapy and Cancer., Parthenon publishing, 2003,1-9.
3. Pollow K, Boquoi E, Bauman J et al: Comparision of the in-vitro conversion of oestradiol to oestrone of normal and neoplastic human breast tissue. *Mol Cell Endocrinol* 1977;6:333.
4. Wren BG: Hormonal therapy following female genital tract cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:217.
5. Sutherland RI, Hall RE, Pang GYN et al: Effect of medroxyprogesterone acetate on proliferation and cell kinetics of human mammary carcinoma cells. *Cancer Res* 1988;48:5084.
6. Cullen KJ, Lipmann ME: Estrogen regulation of protein synthesis and cell growth in human breast cancer. *Vit Horm* 1989;45:127.
7. Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, Chu J. Hormonal factors in vulvar cancer. A case-control study. *J Reprod Med.* 1994 Nov; 39(11):857-61.
8. Perez-Lopez FR, Campo-Lopez C, Juste G et al: Oestrojen and progesteron receptors in human vagina during the menstrual cycle, pregnancy and post menopause. *Maturitas* 1993;16:139.
9. Kim JW, Sung HR, Kim DK, Song CH. Estrogen and progesterone receptor assay in carcinoma of the cervix with monoclonal antibodies. *Gynecol Oncol.* 1992 Dec;47(3):306-10.
10. Masood S, Rhatigan RM, Wilkinson EW, Barwick KW, Wilson WJ. Expression and prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of the uterine cervix. An immunocytochemical study. *Cancer.* 1993 Jul 15;72(2):511-8.
11. Sadan O Frohlich RP, Driscoll JA: Is it safe to prescribe hormonal contraception and replacement therapy to patients with premalignant and malignant uterine cervices ? *Ann Clin Biochem* 1987;24:263.
12. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer.* 1989 Nov 15;44(5):833-9.
13. Harding M, Cowan S, Hole D et al: Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer. *Cancer* 1990;65:486.
14. Breckwoldt M: Can women with previous oestrogen dependent cancer receive HRT? European Consensus Development Conference on Menopause, Birkhauser MH, Rozenbaum H (eds). Editions ESKA, Montreux 1996;225.
15. Hempling RE, Wong C, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Hormone replacement therapy as a risk factor for epithelial ovarian cancer: results of a case-control study. *Obstet Gynecol.* 1997 Jun; 89(6):1012-6.
16. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol.* 1992 Nov 15;136(10): 1212-20.
17. Özalp S.Kadın genital kanser sonrası hormon replasman tedavisi: Hassa H.. Klinikte menopoz "değerlendirme ve yönetim" Organon yayınları 1996;s 147.

18. Wren B. Hormonal therapy and genital tract cancer. *Curr Opin in Obstet Gynecol* 1996;8:38.
19. Mahavni V, Sood AK, Hormone replacement therapy and cancer risk, *Curr Opin Oncol* 2001,13:384-389.
20. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000402. Review.
21. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995 Feb;85(2):304-13.
22. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women *JAMA* 2002;288:321-333
23. Gambacciani M, Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas.* 2001 Dec 14;40(3):195-201. Review.
24. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas.* 2001 Aug 25;39(2):97-115. Review.
25. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet.* 1997 Feb 15;349(9050):458-61.
26. Casper RF. Estrogen with interrupted progestin HRT: a review of experimental and clinical studies. *Maturitas.* 2000 Feb 15;34(2):97-108. Review.
27. Rozenberg S. Clinical evidence supporting the rationale for constant oestrogen, intermittent progestogen hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Jan;94(1):86-91. Review.
28. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1986 Mar;67(3):326-30.
29. Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990 Feb;36(2):189-91.
30. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Nov;175(5):1195-
31. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast cancer. Breast cancer and HRT-collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059
32. Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427
33. Bonanni B, Rotmensz N, Decensi A. Preservation of breast cancer with tamoxifene In: A.R. Genazzani (eds) *Hormone Replacement therapy and Cancer.*, Parthenon publishing, 2003,54-60.
34. Bevilacqua G Heredity and role of genes in breast cancer. In: A.R. Genazzani (eds) *Hormone Replacement therapy and Cancer,* Parthenon publishing, 2003,1-9.
35. Mahavni V, Sood AK, Hormone replacement therapy and cancer risk, *Curr Opin Oncol* 2001,13:384-389.
36. Prihartona N, Palmer JR, Louik C. Et al: A case control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000,9,443-447.
37. Nanda K, Bastian LA, Hasseblad V, et al: Hormone replacement and the risk of colorectal cancer: a meta anaysis. *Obs-tet Gynecol* 1999,93:880-888.