

# Hormon Tedavisi ve Kanser

M. Coşan Terek

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

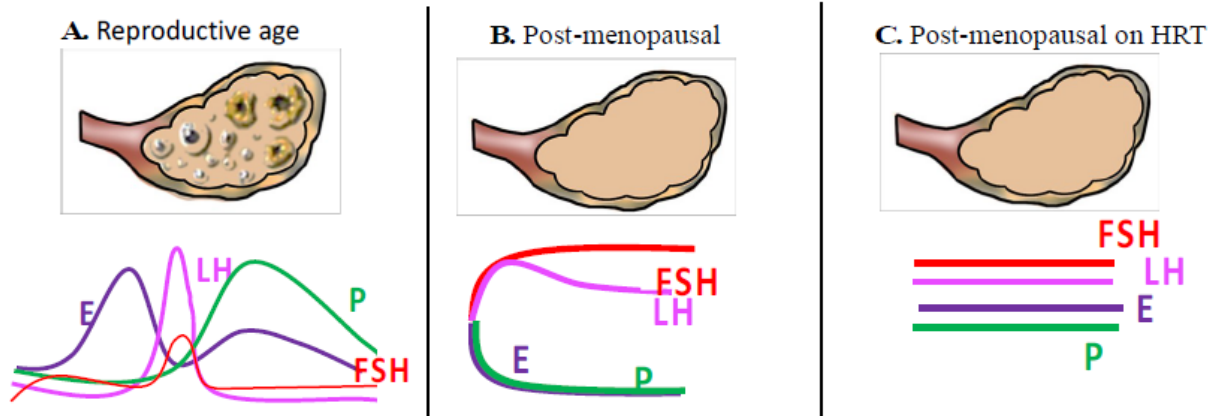
İzmir

# Giriş

- Son yüzyılda kadınlarda beklenen yaşta anlamlı artış olmuştur.
- Yaşlanma arttıkça, postmenopozal dönemdeki kadın sayısı artmaktadır.
- Yaşla birlikte tüm kanserlerin sıklığı artmaktadır.
- Kanser tedavisi sonucu menopoz yaşı erkene çekilebilmektedir.
  - Yaşam kalitesinde azalma
  - Vajinal kuruluk, dispareni, ürogenital atrofi

# Overden salgılanan hormonlar

- Tüm hormonlar haftalar içinde dinamik değişim göstermektedir.
- Steroid hormonlar
  - Östrojen, progesteron, testosteron
- Peptid hormonlar
  - AMH, inhibin, aktivin, folistatin, IGF-1, relaksin, TGF-beta, FGF, EGF
  - AMH serviks, endometrium, over ve meme kanseri çoğalmasını baskılamaktadır
  - IGF ve TGF kemik sağlığında etkilidir
  - Relaksin kardiovasküler sağlıkta etkilidir
- Oosit kökenli proteinler
  - GDF-9, BMP-15



# HRT

- Overden salgılanan tüm hormonlar yerine konamamaktadır.
- Sentetik hormonlar doğal olanlardan farklı etki göstermektedir.
- Sentetik hormonlar ağızdan ya da topikal olarak tek bir kalıp halinde verilmekte ve fizyolojik olmayan şekilde dolaşımda bulunmaktadır.
- Sentetik hormonların farmokokinetikleri farklılık göstermektedir.

# HRT sonrası meme kanseri

- 1940 eksojen östrojen uygulanmaya başlandı
- 1976 östrojen kullanan kadınlarda yüksek meme kanseri riski bildirildi
- 1980 olgu kontrol ve kohort analizlerde HRT ve meme kanseri arasındaki ilişki saptandı
- 1990 'Collaborative group on hormonal factors in Breast Cancer' bu kavramı netleştirdi
- 1995 'Nurses' Health Study' östrojen ve kombine tedavi ile meme kanseri riski artışını gösterdi.
- Million Women Study
- HERS II
- 2002 WHI study

# HRT sonrası meme kanseri

- 1994-2016 arası 23 kohort ve 2 rasgele dağılımlı çalışmayı içeren metaanaliz
- HRT meme kanseri ile ilişkilidir **HR 1.33**
- Östrojen-progesteron tedavisinde daha güçlü ilişki vardır
  - Duktal kanser **HR 1.51**
  - Lobuler kanser **HR 1.38**
- HRT kullanımı östrojen reseptörü pozitif meme kanseri ile ilişkilidir.

# HRT sonrası meme kanseri

**Table 2** Stratified analysis according to race, histological type of breast cancer, and estrogen receptor status

	All hormone therapy			Estrogen-only			Estrogen–progesterin		
	# of data	HR (95% CI) <sup>a</sup>	<i>p</i> value <sup>b</sup>	# of data	HR (95% CI) <sup>a</sup>	<i>p</i> value <sup>b</sup>	# of data	HR (95% CI) <sup>a</sup>	<i>p</i> value <sup>b</sup>
<b>Race</b>									
Asian	4	1.84 (1.17, 2.90)	0.065	0	–	–	0	–	–
Western	50	1.34 (1.25, 1.45)		17	1.18 (1.10, 1.27)		17	1.59 (1.40, 1.81)	
<b>Histological type<sup>c</sup></b>									
Ductal	18	1.31 (1.19, 1.43)	0.017	6	1.09 (1.00, 1.19)	0.226	7	1.51 (1.28, 1.78)	< 0.0001
Lobular	12	1.30 (1.18, 1.43)		4	1.17 (1.04, 1.32)		5	1.38 (1.20, 1.60)	
Mixed ductal–lobular	4	1.96 (1.25, 1.44)		1	–	–	2	3.04 (2.20, 4.19)	
<b>Estrogen receptor</b>									
ER positive	15	1.55 (1.27, 1.89)	< 0.0001	7	1.24 (1.06, 1.46)	< 0.0001	7	1.77 (1.27, 2.46)	< 0.0001
ER negative	13	1.07 (0.97, 1.17)		6	1.05 (0.93, 1.17)		6	1.10 (0.93, 1.31)	

<sup>a</sup>Random effect models

<sup>b</sup>*p* value for between-group heterogeneity

<sup>c</sup>Studies including women with a prior hysterectomy were excluded in the meta-analysis

Asya kökenli HRT kullananlarda meme kanseri riski daha fazladır, tek başına östrojen ve östrojen-progesteron birlikte kullanımı meme kanseri riskini arttırır.

# HRT sonrası meme kanseri

- İsveç'te kullanılan HRT ve meme kanseri riski
- 2005-2012 arası > 40 yaş HRT kullanan 290.186 olgu
  - %47 östrojen
  - %53 östrojen-progesteron
- İsveç'te 2002 WHI sonuçlarına göre HRT kullanımı %30'dan %7'ye düşmüştür.





# HRT sonrası meme kanseri

- Özefagus, karaciğer ve kolon kanseri riskinde azalma bulunmuştur.
- Meme, endometrium ve over kanseri riskinde artış bulunmuştur
  - Artış östrojen-progesteron grubunda daha güçlüdür
- Östradiol ve tibolon riski arttırır.
- En yüksek risk sürekli östrojen ve progesteron tedavisi grubundadır.

# HRT sonrası meme kanseri

Table 4

The risk of the main female reproductive organ cancers following systemic menopausal hormone therapy (MHT) use by MHT regimen and age at first prescription, expressed standardised incidence ratios (SIRs) and 95% confidence intervals (CIs).

Subgroups	Number of observed cases (%)	SIR (95% CI)				P for trend <sup>a</sup>	P for interaction
		All women	<60 years	60–69 years	≥70 years		
<b>Breast cancer</b>							
All MHT	6376 (2.2)	1.24 (1.21–1.27)	1.13 (1.08–1.18)	1.32 (1.27–1.37)	1.28 (1.21–1.35)	0.000	<0.001
Oestrogen only	2548 (1.9)	1.05 (1.01–1.10)	1.09 (1.00–1.18)	1.09 (1.02–1.16)	1.00 (0.93–1.07)	0.136	
Oestrogen plus progestin	3828 (2.5)	1.40 (1.36–1.45)	1.15 (1.09–1.21)	1.48 (1.41–1.55)	2.19 (2.01–2.37)	0.000	
<b>Endometrial cancer</b>							
All MHT	1211 (0.4)	1.12 (1.06–1.19)	0.79 (0.68–0.91)	0.83 (0.75–0.92)	1.75 (1.61–1.90)	0.000	0.710
Oestrogen only	646 (0.5)	1.17 (1.08–1.27)	0.44 (0.30–0.62)	0.68 (0.57–0.82)	1.75 (1.59–1.92)	0.000	
Oestrogen plus progestin	565 (0.4)	1.07 (0.98–1.17)	0.94 (0.80–1.11)	0.94 (0.82–1.07)	1.78 (1.49–2.11)	0.000	
<b>Ovarian cancer</b>							
All MHT	573 (0.2)	1.09 (1.00–1.19)	1.13 (0.97–1.31)	0.99 (0.86–1.14)	1.22 (1.03–1.42)	0.000	0.176
Oestrogen only	258 (0.2)	1.03 (0.91–1.17)	1.02 (0.76–1.35)	0.87 (0.69–1.09)	1.18 (0.97–1.41)	0.001	
Oestrogen plus progestin	315 (0.2)	1.15 (1.03–1.29)	1.18 (0.98–1.41)	1.08 (0.90–1.28)	1.36 (0.97–1.85)	0.000	

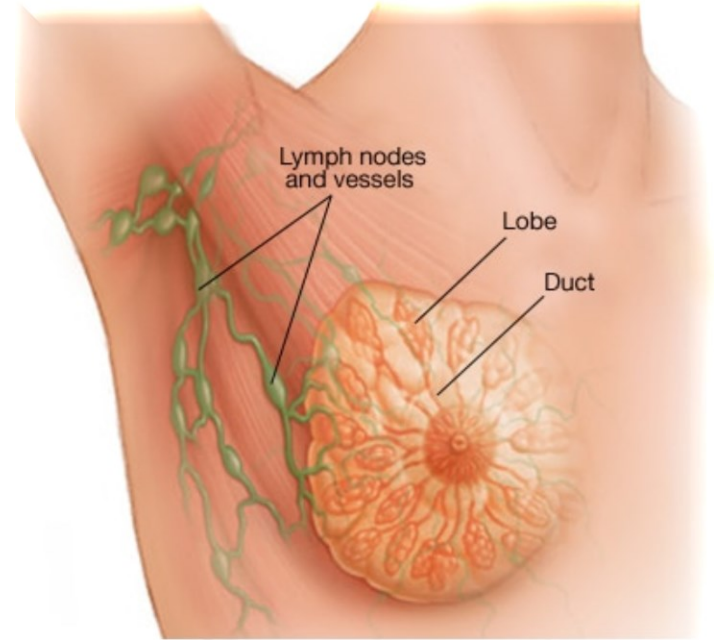
This table is based on the Swedish Prescribed Drug Registry, Cancer Registry and Death Registry and Registry of the Total Population for the background population.

<sup>a</sup> Age was modelled categorically to assess linear trend over age categories.

- Östriol kullanımında kanser riski düşüktür
- Testosteron türevi progestinlerde risk yüksektir

# Meme Kanseri

- Erken tanı ve tedavi sonucu meme kanserinde uzun süreli sağkalım elde edilmektedir.
- %75 östrojen reseptörü ya da progesteron reseptörü pozitifdir.
- Bu olgulara sağkalımı iyileştiren ancak klimakterik yakınmalar oluşturan endokrin tedaviler uygulanmaktadır.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

# Meme kanseri sonrası HRT

- Meme kanseri olgularında menopoza ait yakınmaları önlemek için HRT kullanımı tartışmalıdır
- Hormon reseptörü pozitif tümörlerde adjuvan tedavi hastalık yinelemesini önleyen östrojen karşıtı tamoksifen ya da östrojen yapımını azaltan aromataz inhibitörleridir.



# Meme kanseri sonrası HRT

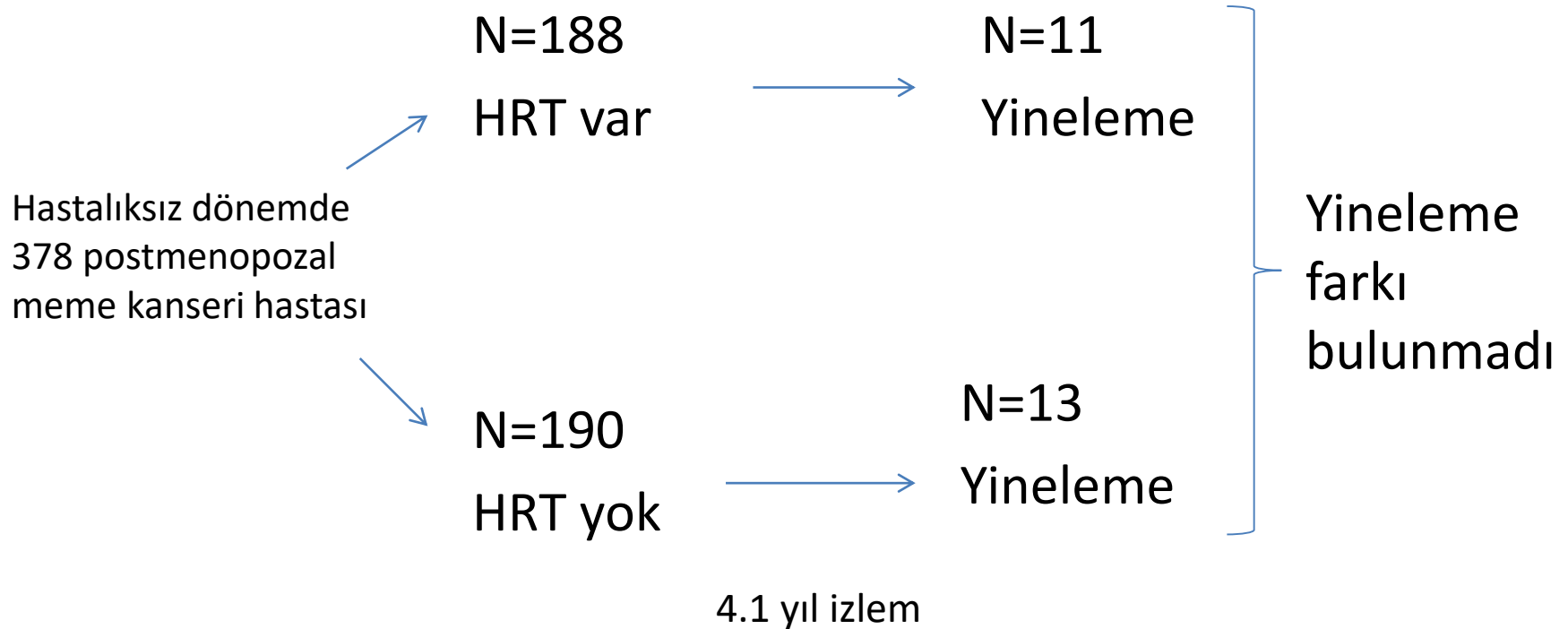
Risk of breast cancer recurrence and use of HRT.

AUTHOR	TYPE OF STUDY	N.OF PARTICIPANTS	TUMOR STAGE	HYSTOTYPE ASSOCIATED WITH HRT USE	HRT REGIMEN (Median Duration and Dosage)	Median fup	STATISTICS FOR RECURRENCE		
							RR	HR	
								OS	PFS
Beckmann et al. (2001)	Observational	185	I-IV	ER +; ER -; PR +; PR -	33 months Oral EP (2 mg + 1 mg) Oral conjugated EP (1.25 mg + 5 mg) Dermal patch 0.05 mg estradiol/24 h + 0.25 mg norethirone acetate/24 h	5 yrs	No significant difference	NR	NR
O'Meara et al. (2001)	Observational	2755	I-III	ER +; ER -; PR +; PR -	15 months Oral conjugated ET (0.625 mg) Or Oral ethinyl estradiol (0.05 mg) conjugated equine ET (0.625 mg) or equivalent (1.25 mg oestrone sulfate, 2 mg oestradiol valerate or 50 µg transdermal oestradiol) + MPA (50 mg) or norethisterone (5 mg)	17 yrs	HRT vs non HRT = 0.50; 95% [CI] = 0.30 to 0.85	NR	NR
Duma et al. (2002)	Observational	1122	I-IV	Not reported	Vaginal ET- Estriol cream (0.5 g) or oestradiol vaginal tablets (25 µg) used twice weekly 3.05 years	6.08 yrs	HRT vs non HRT = 0.62; 95% CI, 0.43-0.87	NR	NR
Decker et al. (2003)	Observational	554	I-III	ER +; ER -; PR +; PR -	Oral conjugated estrogen (0.625 mg) Duration = NR	NR	NR	NR	NR
Brewster et al. (2007)	Observational	2327	I-II	ER - + /PR - + (59%) ER/PR mixed status(23%) ER-neg/PR- neg(18%)	Dosage of Oral EP + PT = NR 24 months	5 yrs	NR	NR	HRT vs non HRT = 0.63; 95% [CI] = 0.48 to 0.81 P < 0.01
Holmberg et al. (2008)	RCT	447	I-IV	ER PR + ER PR -	Oral ET2 + Neta (2 mg + 1 mg) or ET2 (1-2 mg) or conjugated estrogens (0.625 or 1.25 mg) 2.6 ± 1.2 yrs	4 yrs	NR	NR	HRT vs non HRT = 2.4 95% [CI] = 1.3 to 4.2
Fahlen et al. (2013)	RCT	378	I-IV		Oral estradiol (2 mg for 21 days) + MPA (10 mg for 10 days) and 7 days stop Or Oral estradiol 2 mg for 84 days + MPA 20 mg and 7 days stop Or Estradiol (2 mg)	10.8 yrs	NR	No significant difference	HRT vs non HRT HR = 1.3; CI = 0.9-1.9) Contro- lateral breast cancer HR = 3.6 CI = 1.2-10.9 p = .013

CI = confidence interval; DFS = disease free survival; ET = estrogen therapy; HR = Hazard Ratio; HRT = Hormone Replacement Therapy; EP = estrogen + progesteron OS = overall survival; P = progesterone therapy; RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk; NR = Not reported; MPA = medroxyprogesterone acetate.

- Geriye dönük çalışmalarda HRT'nin meme kanseri olgularında yineleme ve mortaliteyi arttırdığı gösterilememiştir.
- Geriye dönük çalışmalarda heterojen bileşenler
  - HRT kullanım süresi
  - İzlem süresi
  - Hasta seçimi

# Stockholm Çalışması



1997 yılında başlayan çalışma HABITS çalışması  
sonuçları nedeni ile 2003 yılında erken sonlandı.

# Stockholm Çalışması

Table 2. Clinical data on the 24 patients with breast cancer recurrence (median follow-up = 4.1 years)

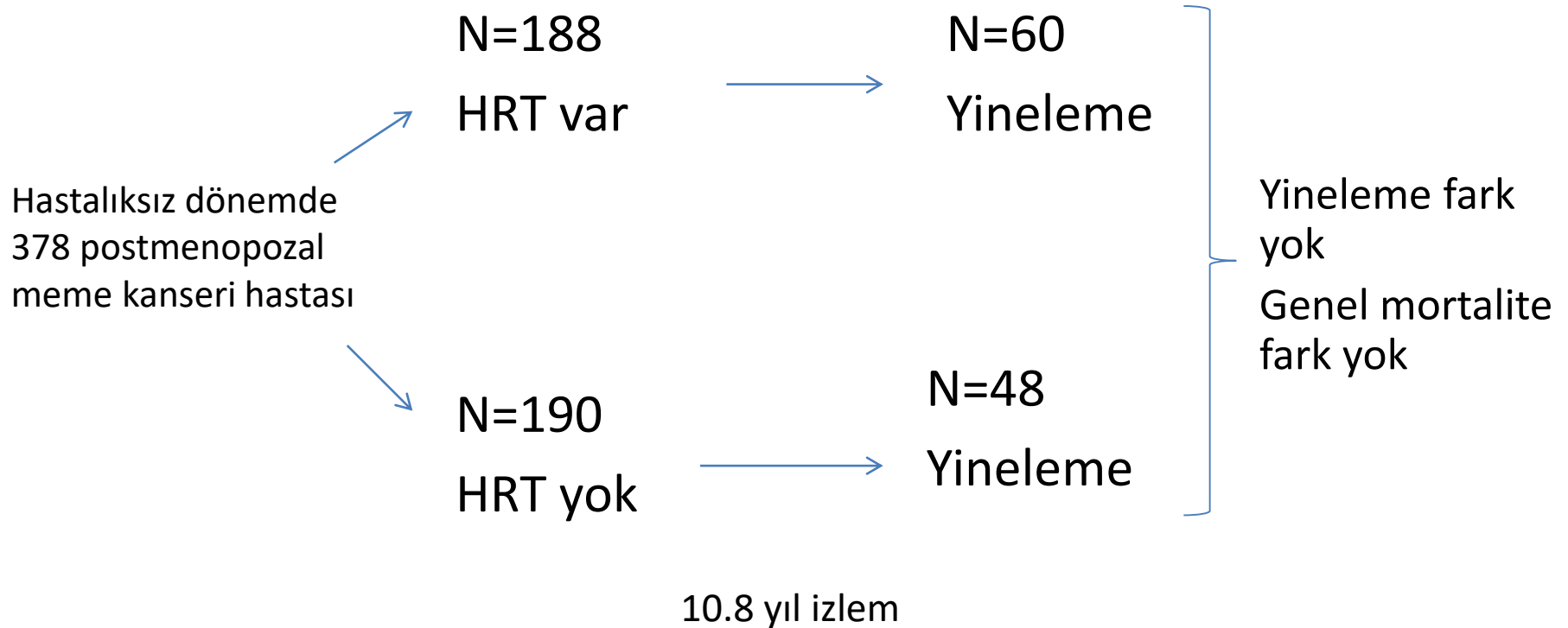
	HT*	No HT
Total No. with recurrence	11	13
Recurrence-free interval†, No.		
<1 y	3	3
1–2 y	2	6
>2 y	6	4
Type of recurrence, No.		
Locoregional	5	5
Distant	3	5
Contralateral breast	3	3
Axillary lymph node status at primary surgery, No.		
Positive	4	5
Unavailable/unknown	2	2
Concomitant tamoxifen, No.	5	4
Estrogen receptor–positive disease, No.	7	8
Previous HT, No.	8	8

\*HT = menopausal hormone therapy.

†From study entry.

- ☐ < 55 yaş 2 mg östradiol 21 gün son 10 gün MPA (%22)
- ☐ >55 yaş 2 mg östradiol 84 gün son 10 gün 20 mg MPA (%50)
- ☐ Histerektomili olgulara 2 mg östradiol valerat (%23)

# Stockholm Çalışması



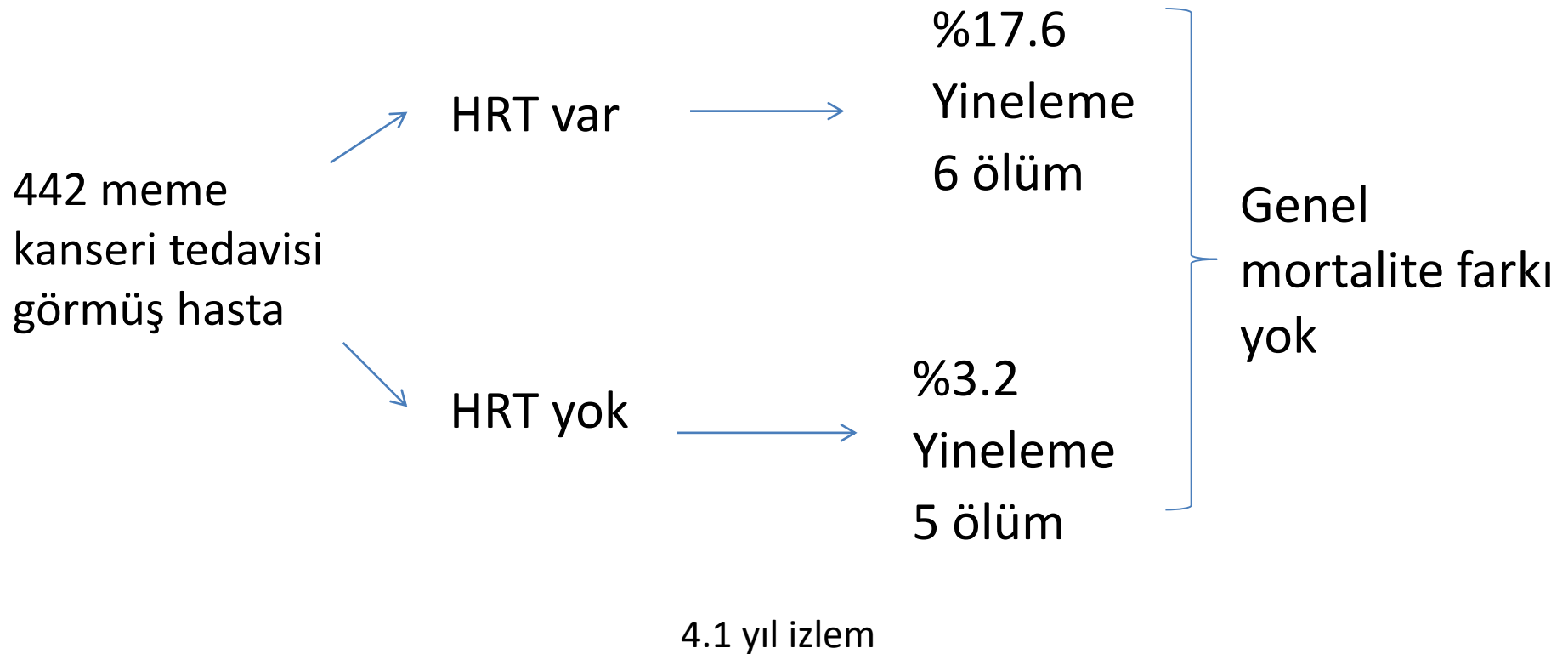
❑ Karşı memede HRT grubunda 14, kontrol grubunda 4 yineleme



# HABIT Çalışması



# HABIT Çalışması



# Çalışma Farkları

## Stockholm çalışması

- HRT kompliansı %77
- Sadece İşveç hastaları
- Ortanca izlem 10.8 yıl
- Tanıdan 2 yıl sonra HRT başlanan olgularda karşı memede kanser ya da yineleme riski düşük

## HABIT çalışması

- HRT kompliansı %88
- Ortanca izlem 4.1 yıl
- Progesteron maruziyeti fazla
- Eşlik eden tamoksifen kullanımı daha az
- Lenf düğümü pozitif hasta sayısı daha fazla

# Meme kanseri yinelemesi ve hormon reseptör durumu

- Geçmişte HRT kullanmış ER-negatif/PR-negatif meme tümörü
    - Yineleme riski iki kat fazla
  - Geçmişte HRT kullanmış ER-pozitif/PR-pozitif meme tümörü
- 
- HRT hiç kullanmayan olgularda ER ve PR durumuna göre bu fark yoktur.
  - Geçmişte HRT kullanan ER-pozitif/PR-pozitif tümörü olan olgularda yineleme riski reseptör negatif tümörlere göre daha düşüktür.

# Meme Kanseri ve HRT

- Meme kanseri karsinogenezinde östrojenin etkisi çok düşüktür; meme kanseri daha çok östrojen-progestin birleşimi ile ilişkilidir.
- Tamoksifen kullanımı östrojen reseptörlerini memede bloke ederek HRT'nin olumsuz etkilerini önler.
- Histerektomi olmuş, tamoksifen kullanan meme kanseri olgularında meme kanseri tanısından 24 ay sonra maksimum 18 ay tek başına östrojen verilebilir.
- Uterusu olan ve tamoksifen kullanan kadınlarda sadece refrakter yakınmalarda ve kısa süreli vajinal östrojen verilebilir.
- Aromataz inhibitörü kullanan kadınlarda sistemik HRT verilmez. Plazma östradiol ölçümleri ile kısa süreli vajinal östrojen verilebilir.



# Meme Kanseri ve HRT

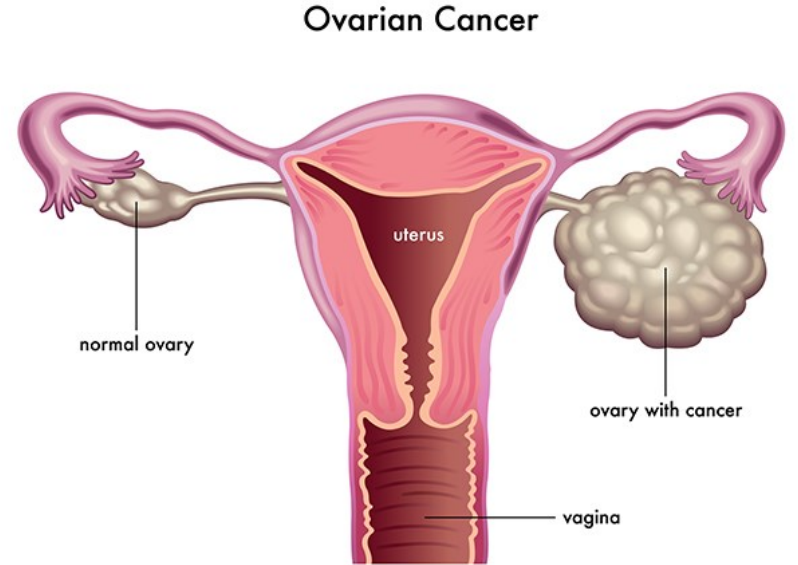
	Uterus	Reseptör negatif	ER pozitif TMX pozitif	ER pozitif TMX negatif
Sistemik HRT	Var	Verilmez	Sadece östrojen önerilir*	Sadece östrojen önerilir*
	Yok	Verilmez	Verilebilir**	Veri yok
Lokal östrojen	Var	Önerilir	Önerilir	Verilebilir**
	Yok	Önerilir	Önerilir	Verilebilir**

\*Primer tanıdan 24 ay sonra maksimum 18 ay süre ile verilebilir.

\*\*Kısa süreli tedavi plazma östradiol izlemi ile verilebilir.

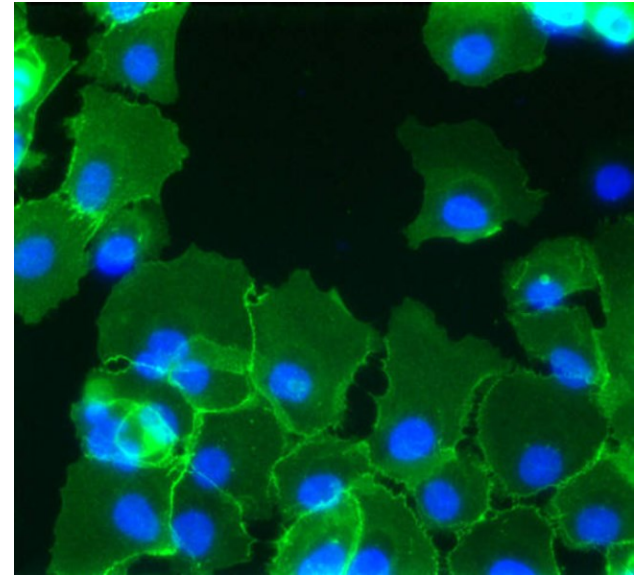
# Over Kanseri

- Jinekolojik malignitelerin en ölümcül olanıdır.
- Olguların çoğu postmenopozal dönemdedir ama genç olgular da olmaktadır.
  - İatrojenik menopoz bulguları genç olgularda belirgin olmaktadır.
- İngiltere yönergelerinde uzun süre HRT kullanımının over kanseri riskini arttırabileceği belirtilmiştir.



# Over Kanseri

- In vitro çalışmalarda östrojen over kanseri hücre serilerinde büyümeyi uyarmaktadır.
  - In vivo çalışmalarla da desteklenmiştir.
- 21.488 HRT kullanan ve over kanseri olan olgunun metaanalizi:
  - 5 yıl HRT kullanan kadınlarda 50 yaş civarı over kanseri riski artmaktadır
  - HRT kesildikten sonra da risk devam etmektedir
    - Son kullanımdan sonra  $< 5$  yıl **RR 1.29**
    - Son kullanımdan sonra  $\geq 5$  yıl **RR 1.1**



Laviolette Int J Cancer 2014  
Collaborative group on epidemiological  
Studies of ovarian cancer 2015



# Over Kanseri Sonrası HRT

**Table 3**  
Risk of ovarian cancer recurrence and use of HRT.

AUTHOR	TYPE OF STUDY	N.OF PARTECIPANTS	TUMOR STAGE	HRT REGIMEN		STATISTICS FOR RECURRENCE		
				DOSAGE	DURATION Mean (months)	RR	HR	
							OS (5y)	DFS (5y)
Eeles et al. (1991)	Observational	HRT: 78 NO HRT: 295	I-IV	Oral ET; ET + P, P, Testosterone	28	0.73	90% p = 0,07	NR
Ursic-Vrscaj et al. (2001)	Observational	HRT: 24 NO HRT: 48	I-III	Oral/intramuscular ET; ET + P	24	0.90	0,87 p = 0,82	0,05 p = 0,35
Wen et al. (2013)	Observational	HRT: 77 NO HRT: 77	I-IV	ET (Premarin) at 0.625 or 0.3 mg daily, tibolone at 2.5 or 1.25 mg daily, Premarin (0.625 or 0.3 mg) + Tibolone (2.5 or 1.25 mg), estradiol valerate 1 mg	24	NR	49,7% P = 1,00	51.8% P = 0.46
Mascarenhas et al. (2006)	Observational	HRT:150 NO HRT: 499	I-IV	Oral Conjugated estrogen/ET(25 µg/day)] + P	36	0,57	0,83 p = NR	0,57 p = NR
Guidozzi and Daponte (1999)	RCT	HRT: 59 NO HRT: 66	I-IV	Oral Conjugated ET (Premarin 0.625 mg daily)	NR	1,15	34 months p = 0,785	44 months p = 0,354
Li et al. (1996), Li et al. (2015)	RCT	HRT: 31 NO HRT: 44	I-III	Oral ET + P (0.625 mg/ d + medroxyprogesterone 4 mg/d; nylestriol 2.5 mg/15 d + medroxy- progesterone 4 mg/d)	28	NR	NR	36 months p = 0.9399

DFS = disease free survival; ET = estrogen therapy; HR = Hazard Ratio; HRT = Hormone Replacement Therapy; OS = overall survival; P = progesterone therapy; RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk; NR = not reported.

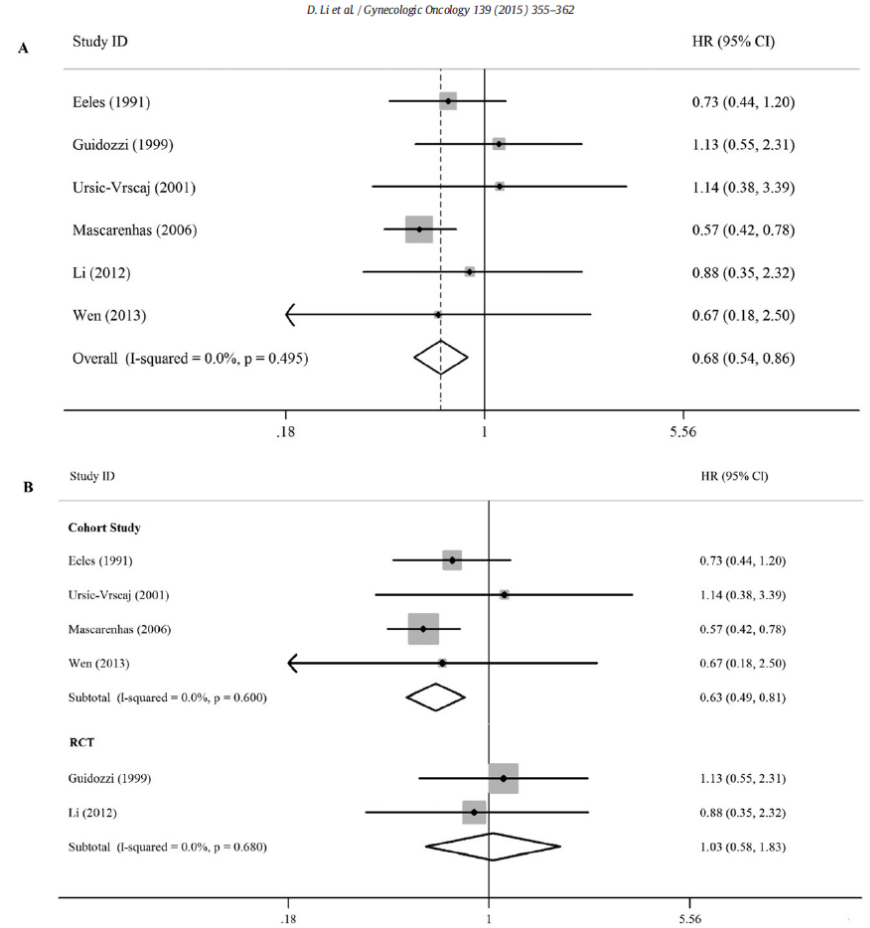
Over kanseri olduktan sonra HRT'nin olumsuz etkileri görülmemektedir.

# Over kanseri sonrası HRT

- Gözlemsel çalışmada 649 over kanseri ve 150 hudut over kanseri olgusu HRT almıştır.
  - HRT kullanan ve kullanmayanlar arasında 5 yıllık sağkalım farkı bulunmamıştır.
- Düşük dereceli seröz kanserler hormonlara duyarlıdır ve seröz hudut over tümörlerine HRT verilmemelidir.
- Germ hücreli ve seks kord stromal over tümörleri genç yaşlarda ortaya çıkar ve radikal cerrahi sonrası HRT verilebilir.
- Hormon salgılayan (testosteron) germ hücreli tümörlerde ve granuloza hücreli tümörlerde HRT verilmemelidir.

# Over kanseri sonrası HRT

- 1448 olgu ve 6 çalışmayı içeren metaanalizde cerrahi sonrası HRT genel sağkalım ve tümör yinelemesi ile ilgili olumsuz etki yapmamaktadır.
  - Metaanalizde Evre III ve IV olgular da vardır
  - Çoğu çalışmada progesteron ile kombine HRT verilmiştir
  - Postmenopozal kombine HRT alan olgularda meme kanseri riski artmaktadır
  - Çalışma olguları yaş, evre, derece, cerrahi ve kemoterapi açısından heterojendir



# Over kanseri sonrası HRT

- Kombine HRT seröz, endometrioid ve germ hücreli tümörü olan olgularda < 5 yıl verilebilir.
- Granuloza hücreli tümörlerde HRT verilmez.
- 10 yıldan uzun süreli HRT verilmemelidir
- Granüloza hücreli tümör dışında kısa süreli lokal östrojen verilebilir.

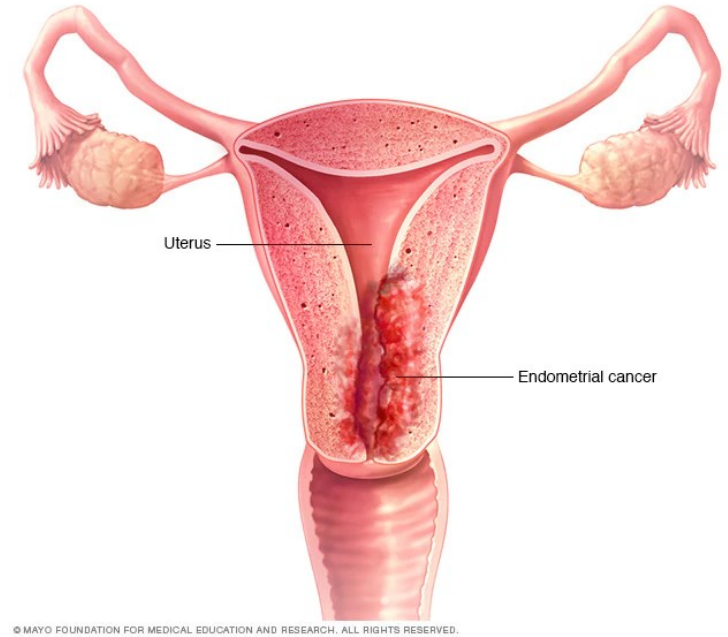
# Over kanseri sonrası HRT

	Uterus		Seröz	Endometrioid	Germ hücreli
Sistemik HRT	Var	Östrojen ve progesteron	Verilebilir	Verilebilir	Verilebilir
	Yok	Sadece östrojen	Verilebilir	Verilebilir	Verilebilir
Lokal östrojen	Var ya da yok	Vajinal terapi	Önerilir	Önerilir	Önerilir

HRT 10 yıldan fazla verilmez, optimal < 5 yıl verilmelidir.

# Endometrium kanseri

- En sık jinekolojik malignitedir.
- %75 postmenopozal, %25 premenopozal dönemde ortaya çıkar.
- %2-14 40 yaş altı görülür.
- Standard TAH-BSO sonrası çok sayıda kadında iatrojenik postmenopozal morbidite ortaya çıkmaktadır.



# Endometrium Kanseri

**Table 5**  
Risk of endometrial cancer recurrence and use of HRT.

AUTHOR	TYPE OF STUDY	N.OF PARTECIPANTS	TUMOR STAGE	HRT REGIMEN		STATISTICS FOR RECURRENCE		
				DOSAGE	DURATION Mean (months)	RR	HR	
							OS	DFS
Creasman et al. (1986)	Retrospective	47/174	I	Conjugated ET only (0.625 or 1.25 mg/d)	26	1 vs 26 P > 0.05	NR	
Lee et al. (1990)	Retrospective	44/99	I	Conjugated ET (0.625 or 1.25 mg/d) with or without P	64	0 vs 8 P > 0.05	NR	
Chapman et al. (1996)	Retrospective	62/62	I-II	Conjugated ET (0.625 or 1.25 mg/d or transdermal patch) with or without P (oral, 2.5 mg/d)	39.5	2 vs 8 P = 0.07	NR	
Suriano et al. (2001)	Retrospective	75/75	I-III	Conjugated equine ET (oral, 0.625 mg/d) with or Without medroxyprogesterone acetate (oral, 2.5 mg/d)	NR	2 vs 11 P = 0.06	NR	
Ayhan et al. (2006)	Prospective	50/52	I-II	Conjugated equine ET (oral, 0.625 mg/d) plus medroxyprogesterone acetate (oral, 2.5 mg/d)	49.1	0 vs 1 P = 0.07	NR	
Barakat et al. (2006)	RCT	618/618	I-II	ET (oral, dose not otherwise specified)	36	14 vs 12 P = 0.06	NR	

RCT = randomized controlled trial; ET = estrogen therapy; P = progesterone therapy; HRT = Hormone Replacement Therapy, NR = not reported, NS = not significant.

HRT endometrium karsinomu yinelemesini arttırmamaktadır.

# Endometrium Kanseri

- İlk ileriye dönük çalışma Ali Ayhan Hocamız tarafından yapılmıştır.
- Evre I ve II endometrium karsinomu olgusuna cerrahiden 4-8 hafta sonra 0.625 mg konjuge östrojen ve 2.5 mg MPA başlamış ve 52 kontrol olgu ile karşılaştırılmıştır.
- Sadece 1 kontrol olgusunda nüks saptanmıştır.
- HRT alan grupta nüks bulunmamıştır.



# Endometrium Kanseri

- Barakat tarafından planlanan rasgele dağılımlı kontrollü çalışma WHI sonuçları nedeni ile erken kapatılmıştır.
- İyi diferansiye, <%50 myometrial invazyonu olan endometrium karsinomu olguları
  - HRT alan olgularda yineleme %2.1
  - Plasebo alan olgularda yineleme %1.9
  - Fark bulunmamıştır.

# Endometrium Kanseri

- Erken evre endometrium karsinomu çalışmalarında HRT'nin olumsuz etkisi bulunmamıştır.
  - Doz, süre, kullanılan progestin standard değil
  - Tek bir rasgele dağılımlı çalışma var
  - Daha sağlıklı olan kadınlar HRT için seçilmiştir
- 896 olguyu içeren metaanalizde HRT alan olgularda endometrium karsinomu yinleme riski yoktur.
- Endometrium karsinomu yinlemesi için koruyucu etki:
  - Kombine HRT'de vardır (OR 0.23)
  - Tek başına östrojen kullanan grupta yoktur (OR 0.35)

# Endometrium Kanseri

- Agresif tipler olan seröz papiller ve berrak hücreli karsinomda östrojen ve progesteron reseptörleri yoktur.
- Endometrial stromal sarkomlarda östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese edildiği için HRT kontrendikedir.

# Yönergeler

## Fransa

- 50 yaş altı endometrium karsinomunda HRT verilebilir
- Querleu Int J Gynecol Cancer 2011

## ABD

- Endometrium kanseri öyküsü olan kadınlarda HRT önerilmez
  - NAMS Meopause 2012
- Tümör yinelemesi açısından düşük riskli olgularda tek başına östrojen verilebilir
  - NCCN Koh J Natl Compr Cancer Netw 2014

## Japonya

- HRT endometrial kanser sonrası onaylanmıştır
  - Japan Society of Gynecologic Oncology 2013

# Endometrium Kanseri

- Rasgele dağılımlı çalışma ile konular aydınlatılana kadar HRT ile ilgilenen endometrium karsinomu olgularına öykü, yaş ve risk faktörleri dikkate alınarak HRT ve HRT dışı tedaviler hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

# Endometrium Kanseri

	Endometrioid	Seröz	Berrak hücreli
Sadece östrojen	Verilebilir	Verilebilir	Verilebilir
Östrojen ve progesteron	Verilebilir	Verilebilir	Verilebilir
Vajinal terapi	Önerilir	Önerilir	Önerilir

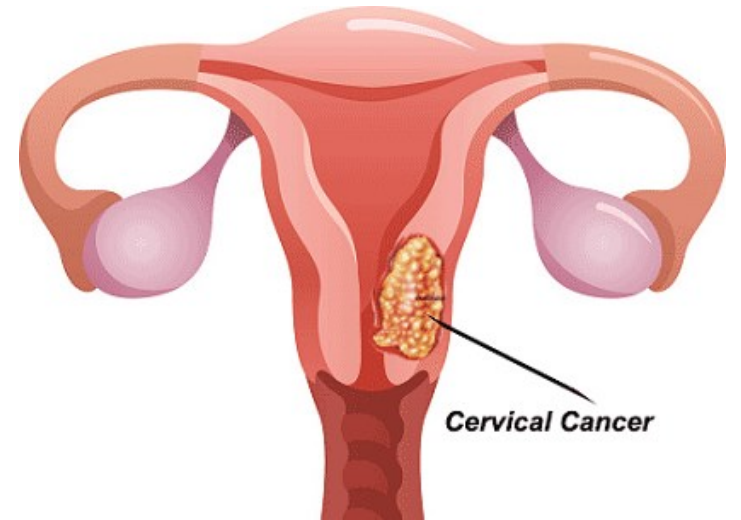
---

TAH-BSO sonrası Evre I ve II olgularda sınırlı süre HRT verilmelidir.

Sarkomlarda HRT verilmesi ile ilgili yeterli veri yoktur.

# Serviks kanseri

- ABD yılda 13.000 yeni olgu saptanmaktadır.
- %40 olgu 45 yaşın altındadır.
- Radikal histerektomi ve BSO ya da primer kemoradyoterapi prematür over yetmezliğine yol açmaktadır.
- 2 Gy radyasyon oosit populasyonunun yarısına hasar verir; 6 Gy irreversibl over yetmezliğine yol açar.
- Adenokarsinomlarda BSO %5 metastaz riskinden dolayı önerilmektedir.



# Serviks kanseri

- Kanıtlar sınırlı olmasına karşın HRT serviks kanserinde güvenlidir.
- Serviks skuamoz hücreli karsinomu östrojene yanıt vermez ancak östrojen reseptör pozitifliği adenokarsinomların 1/3'ünde saptanmıştır.
- Östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonlarının serviks kanserinde prognostik etkisi yoktur.
- HRT alan ve almayan olgularda hastalıksız ve genel sağkalım farklı bulunmamıştır.

Bodner Anticancer Res 2010  
Martin Gynecol Oncol 1986  
Lacey Gynecol oncol 2000  
Ploch Gynecol Oncol 1987



# Serviks kanseri

Gynecologic Oncology 147 (2017) 597–600



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)



Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care?



Lisa A. Rauh<sup>a,\*</sup>, Aaron F. Pannone<sup>b</sup>, Leigh A. Cantrell<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecologic, Division of Gynecologic Oncology, University of Virginia, Charlottesville, VA, United States

<sup>b</sup> Department of Public Health Sciences, University of Virginia, Charlottesville, VA, United States

- ☐ 202 serviks kanseri olgusu incelenmesi
- ☐ Olguların yarısı iatrojenik menopoz sonrası HRT için değerlendirilmiştir.
- ☐ Olguların %10'una osteoporoz taraması yapılmıştır.

# Sonuç

- HRT kullanımı **meme kanseri** riskini arttırır
  - 2-5 yı HRT kullanımı sonucu HR 1.24-2.74, kullanım süresi arttıkça risk de artar
- 5 yıldan az HRT kullanan olgularda **over kanseri** riski artar; risk HRT kesildikten sonra 10 yıl devam eder.
- Tek başına östrojen ve östrojen-progesteron tedavisinde **endometrium kanseri** riskinde artış ortaya çıkar.

# Sonuç

- Meme kanseri sonrası iki yıl hastalık saptanmayan olgularda tamoksifen kullanımı ve reseptör durumuna göre HRT kararı verilebilir.
- Over kanserinde histolojik tip, reseptör durumuna göre karar verilmelidir.
- Endometrium kanseri olgularında öykü, yaş ve risk faktörleri dikkate alınmalıdır.
- Serviks skuamoz hücreli karsinomunda HRT verilebilir.
- Tüm olgulara osteoporoz taraması yapılmalıdır.