

HORMON VE MEME

Dr. Mehmet Coşkun SALMAN*, Dr. Murat GÜLTEKİN*, Dr. Çağatay TAŞKIRAN**, Dr. Ali AYHAN*

ÖZET

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinin patofizyolojisi halen netleşmemiştir. Ama mevcut veriler meme kanserinin hormonal faktörlerle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle hormon tedavilerinin meme kanseriyle olan ilişkisi ve tedavi edilmiş meme kanserinde hormonal tedavilerin rolü uzun yıllardır araştırılmaktadır. Mevcut literatür her ne kadar tartışmalı olsa da oral kontraseptiflerin meme kanserine yol açtığını doğrudan gösteren bir kanıt yoktur. Ancak oral kontraseptifler bu konuda tamamen zararsız değildir. Menopoz sonrası uzun süreli kombine östrojen ve progesteron içeren hormon tedavilerinin meme kanseri riskini artırdığı ortaya konulmuştur. Histerektomize kadınlarda ise tek başına östrojen kullanımının riski artırdığına dair veri yoktur. Bundan ötürü vazomotor semptomları olanlarda histerektomize değilse düşük dozda, kısa süreli tedaviler kullanılmalıdır. Tedavi edilmiş meme kanserli hastalarda menopozal semptomların tedavisi şarttır. Bu hastalarda hormon tedavisinin hastalığın rekürrensi ve mortalitesi açısından olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yine de semptomların kontrolü için hastalara öncelikle alternatif yöntemler sunulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, hormon tedavisi, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavisi, östrojen replasman tedavisi, tedavi edilmiş meme kanseri.

GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseridir. Oldukça uzun bir gelişim dönemi olan meme kanserlerinin patofizyolojisi halen netleşmemiştir. Ancak, endometrium kanserlerine benzer şekilde, hastaların reproduktif öyküleri ile sıkı korelasyonları mevcuttur. Örneğin, meme kanseri riski erken menarş ya da geç menopoz yaşı olan hastalarda artmıştır. Ayırı-

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women, and to date the exact pathophysiology is not clear. However, current data reveal that breast cancer may be associated with hormonal factors. Therefore, the relationship between breast cancer and hormonal treatments, and the role of hormonal therapy in breast cancer survivors have been investigated for a long period. Although the literature has some controversies, there is no direct evidence showing the causative effect of oral contraceptives on breast cancer. However, oral contraceptives are not completely harmless. Long-term use of postmenopausal combined estrogen and progesteron therapy was shown to increase the risk of breast cancer. On the contrary, there is no clear-cut data showing the increased risk for only estrogen in hysterectomized patients. Therefore, in non-hysterectomized women with vasomotor symptoms, treatments with lower doses in shorter periods may be used. Menopausal symptoms should be treated in breast cancer survivors. In these patients, hormonal treatment does not adversely affect the disease recurrence and mortality. Nevertheless, alternative methods should be offered as a first-line treatment.

Keywords: Breast cancer, hormonal treatment, oral contraceptives, hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, breast cancer survivors.

ca, nulliparlarda, infertilite öyküsü olanlarda ve obesitesi olan hastalarda da normal popülasyona göre daha fazla meme kanseri görülmektedir. Öte yandan, doğum sayısı ve laktasyon meme kanseri riskini belirgin oranda azaltmaktadır. Tüm bu korelasyonlar, meme kanserlerinin hormonal bir kökeni olabileceğini düşündürmekte, bu nedenle de meme kanserleri ile oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi

Geliş tarihi: 20/10/2005

Kabul tarihi: 15/11/2005

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İletişim: Prof. Dr. Ali Ayhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tel: (0312) 305 18 01

arasında olası bir ilişki uzun yıllarca araştırılan bir konu olmuştur (1-22).

Östrojen ve progesteron hücre çekirdeği içerisindeki reseptörlerine bağlanarak hormon-reseptör kompleksi oluşturur. Bu kompleksler ise daha sonra DNA üzerindeki spesifik dizilere (response elements) bağlanarak bazı genlerin ekspresyonuna bazı genlerin de baskılanmasına (supresyon) yol açar. Kanser gelişiminde rol alan temel genlerden tümör supresör genler, proto-onkojenik genler ve de apoptoz genlerinin ekspresyonları, seks hormonları tarafından değişik düzeylerde ve değişik yönlerde etkilenmektedir. Endometrium kanserlerinde görülen östrojenlerin indükleyici, progesteronların da koruyucu etkileri meme kanserlerinde net değildir (13).

Östrojenler, meme epitelindeki mitotik aktiviteyi artırır. Bu nedenle, daha önceden var olan, okült tümörler üzerinde promotör rolü oynayabilir. Promotör rolünün ötesinde, östrojenlerin tümoral gelişimin başlamasında da (initiator) rollerinin olduğu düşünülmektedir. Bunun daha çok indirek olarak, artmış olan mitotik aktiviteye bağlı olarak hücre içerisinde artan DNA hasarları sonucu geliştiği düşünülmektedir. Hücrelerin çoğalma hızları arttığında, devamlı hücre bölünmesi sonucu oluşan DNA replikasyon hatalarının giderek birikmesi sonucu kanser gelişimi başlayabilir. Henüz gösterilebilmiş değilse de, östrojenlerin direkt genotoksik ve initiator rolleri de olabilir (4-10,13,16-20).

Progesteronların meme epiteli üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı yazarlar progesteronların östrojenin mitotik aktiviteyi artırmasında sinerjistik rol oynadıklarına inanmakta, bazı yazarlar ise progesteronların östrojene antagonist etki yaptıklarına inanmaktadır. Proliferasyon endometriumda foliküler fazda olurken, meme hücrelerinde ise daha çok luteal fazda olmaktadır. Luteal fazda memede hem mitotik aktivite, hem de apoptoz maksimal seviyededir. Dolayısıyla meme üzerindeki etkiler bu iki faktör arasındaki dengeye bağlı gibi görünmektedir (6-12,15,18-22).

ORAL KONTRASEPTİFLER VE MEME KANSERİ

Hormonal kontrasepsiyon ilk defa 1957 yılında tarif edilmiştir. Takip eden yıllar içerisinde, bu yüksek östrojen içerikli preparatların oldukça etkin olduğu saptanmış ancak yan etki spektrumları da tartışılır bir hale gelmiştir. 1980'li yılları takiben, daha düşük dozda östrojen (<35 mikrogram) ve değişik androjenik profillerdeki progesteronları içeren preparatlar geliştirilmiştir. Günümüzde, yaklaşık olarak 78 milyon kadın oral kontraseptif, 16 milyon kadın ise diğer hormonal kontrasepsiyon yöntemlerini kullanmaktadır. Kabaca, 220 milyon kadın hayatının herhangi bir döneminde oral kontraseptif kullanmıştır (23,24). Bu kadar geniş bir kitle tarafınca kullanılan bu preparatların, non-kontraseptif faydaları ve yan etkilerinin yanısıra, neoplastik gelişimler ile olası ilişkisinin de sorgulanması son derece doğaldır.

Oral kontraseptifler ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırılan prospektif randomize bir çalışma ne yazık ki mevcut değildir. Bu nedenle neredeyse tüm veriler retrospektif dizaynda, kohort çalışmalar ya da epidemiyolojik veri tabanlarına dayanmaktadır. İlk yapılan çalışmalarda oral kontraseptifler ile meme kanseri arasında bir ilişki gösterilememiştir (25-30). Ancak bu çalışmalardaki hasta populasyonları; çoğunlukla multipar ve orta yaşlı hastaları içermektedir. 1980'leri takiben, oral kontraseptifler daha genç yaşta, primipar hastalarca ve de daha uzun süreli kullanıma girmiştir. Bu hastalar da; henüz daha yeni yeni menapoz yaşlarına ulaşmaktadır. Bu nedenle, 1980'lerden sonraki oral kontraseptif kullanımına yönelik çalışmalar, çoğunlukla 45 yaşından önce, genç hasta populasyonlarında görülen meme kanserleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Post-menapozal meme kanseri verileri önümüzdeki yakın gelecekte daha güvenilir bir şekilde yayınlanacaktır. Bu çalışmaların, hepsinde olmasa da, en azından bir kısmında uzun dönem oral kontraseptif kullanımının 45 yaş öncesi görülen meme kanseri insidansında bir artışa yol açtığı saptanmıştır (31-51).

Ayrıca, tüm hormonal tedavilere yönelik yapılmış olan çalışmaların bazı genel istatistiksel kısıtlılıkları vardır. Kullanılan ilaçların dozajlarının, östrojen ya da progesteron içeriklerinin standardizasyonu retrospektif verilerde oldukça zordur. Ayrıca, hormon kullanan hastaların daha sık kontrole gitmeleri nedeni ile mevcut hastalıkların daha sık ve erken saptanabilmesi (detection-surveillance bias), meme kanseri geliştirilen hastaların geriye dönük sorgulanmalarında hastalıklarından, aldıkları hormonal tedavileri sorumlu görmek istemeleri (recall bias) de tüm bu çalışmaların neredeyse hepsinde görülebilen kısıtlamalardır. Bunun dışında, oldukça uzun bir latent dönem sonrası ortaya çıkan meme kanserlerinin; hormon kullanıcılarında çok daha kısa zamanda gelişmesi ve de çoğunun erken evrede, lokalize durumdayken yakalanması, hormonal tedavilerin tümör başlangıcından çok, var olan okült hastalıkların ilerlemesine (promotion) yol açtığını düşündürmektedir. Bunlarla beraber, yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının dışında diğer hasta faktörlerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin hastaların vücut kitle indeksi, reproduktif hayat öyküleri, ailevi kanser sorgulaması, alkol ve de sigara kullanımı gibi. Oral kontraseptif kullanımını hakkında da, kaç yaşında başladığı, ilk doğumdan önce mi yoksa sonra mı kullandığı, ne kadar süre ile kullandığı, son kullanımdan bu yana geçen süre, kullanılan ilaçların doz ve içerikleri mutlaka sorgulanmalıdır.

CASH (Cancer and Steroid Hormone) çalışması, 1980-1982 yılları arasında CDC (Centers for Disease Control) ve NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) tarafınca yürütülen en geniş hasta popülasyonuna sahip ilk çalışmadır (48). Bu çalışmada 4711 tane yeni teşhis edilmiş meme kanserli hasta ile 4676 tane sağlıklı kontrol vakası karşılaştırılmış, ancak meme kanseri ile oral kontraseptiflerin kullanımı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Romieu ve arkadaşlarının 118.000 vaka üzerinde yürüttükleri bir prospektif kohort çalışmada daha önce oral kontraseptif kullananlarda meme kanseri riskinin anlamlı düzeyde artmadığı saptanamamıştır (RR 1.07).

Takip eden yıllardaki çalışmalarda elde edilen sonuçlar daha farklıdır. Birleşik Krallık'ta yapılan bir vaka kontrollü çalışmada 36 yaşından daha önce teşhis edilen meme kanseri riskinde oral kontraseptif kullanıcılarında belirgin bir artış saptanmıştır (52). Hollanda'da 918 meme kanserli hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, dört yıl ve daha fazla oral kontraseptif kullanımının özellikle de 20 yaşın altında kullanıma başlayanlarda erken yaşlarda görülen meme kanseri insidansında bir artışa yol açtığı saptanmıştır (46). Bununla beraber oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskinde belirgin bir artış yapmadığını saptayan çalışmalar da yayınlanmıştır (53,54).

Devam eden bu tartışmalar üzerine, 1996 yılında tüm literatür datası kolaboratif bir grup tarafınca tekrar değerlendirilmiştir (55). Yirmibeş farklı ülkeden rapor edilmiş olan 54 çalışma tekrar toplu olarak değerlendirilmiştir. Yaklaşık olarak 53.297 meme kanserli hasta 100.239 normal hasta bilgileri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada halen oral kontraseptif kullananlar ile son 10 yıl içerisinde oral kontraseptif kullananlarda meme kanseri riskinin hafifce artmış olduğu saptanmıştır (halen kullanıcılarında RR 1.24; %95 CI 1.15-1.33, 1-4 yıl önce kullananlarda RR 1.16; %95 CI 1.08-1.23 ve 5-9 yıl önce kullananlarda RR 1.07; %95 CI 1.02-1.13). Halen oral kontraseptif kullanan ve 20 yaşından önce kullanmaya başlayanlarda meme kanseri riski %20 oranında artmıştır. Bununla beraber, oral kontraseptif kullanımından 10 yıl sonra artmış olan riskin bazal seviyelere indiği ve oral kontraseptiflerin yarattığı risk artışının ortadan kalktığı görülmüştür. Öte yandan, oral kontraseptif kullanım öyküsü olan hastalarda gelişen meme kanseri olgularının çoğunlukla erken evrede ve lokalize olduğu; oral kontraseptif kullanım öyküsünün metastatik hastalığa karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (RR 0.88; %95 CI 0.81-0.95). Oral kontraseptif kullanım süresi, ailede meme kanseri öyküsü, alkol kullanımı, etnik köken, menarş yaşı, vücut ağırlığı gibi faktörlerin oral kontraseptiflere bağlı gelişen meme kanseri riski üzerinde anlamlı bir etkileri saptanamamıştır. Yapılan alt analizlerde de herhangi bir spesifik östrojen ya da pro-

gesteron türevinin ya da östrojen doz miktarının meme kanseri riskinde belirgin etkilerinin olmadığını göstermiştir (55).

Literatürün tekrar analiz edildiği bu çalışmada aslında sonuçlar oldukça olumludur. Meme kanseri riskindeki artış sadece halen kullanan ve yakın geçmişte kullananlarda özellikle genç yaşta kullanıma başlayanlarda görülmüştür. Bu yaş grubu meme kanseri insidansının oldukça düşük olduğu bir yaş grubu olduğundan, esas olarak yeni gelişen olgu sayısı çok fazla artmış olmayacaktır. Kaldı ki, bu artış yukarıda bahsedilen 'detection/surveillance bias'ına da bağlı olabilir. Daha da ötesi, oral kontraseptiflerin esas etkisi metastatik hastalığı önlemede yatıyor da olabilir. Post-menapozal yaşlarda görülen meme kanserleri hakkında elimizdeki var olan veriler henüz yeterli değildir. Ancak, bu vakaların önümüzdeki yıllardaki takip sonuçları oral kontraseptiflerin bu konuda olası etkilerini de ortaya koyabilecektir. Post-menapozal hastalara yönelik yapılmış bir Kanada çalışmasında 40-69 yaş grubundaki hastalarda 15 yıl ve ya öncesinde ≥ 5 yıllık oral kontraseptif kullanımının meme kanseri riskini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (56). Ancak, benzer bir diğer çalışmada ise 50-74 yaş grubundaki hastalarda oral kontraseptif kullanım öyküsünün meme kanseri riskinde olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisi gösterilememiştir (57).

Yakın zamanda yapılan bir diğer araştırmada da, 4575 meme kanserli hasta ile 4682 kontrol grubu karşılaştırılmış, ancak halen (OR 1.0) ya da eskiden (OR 1.0) oral kontraseptif kullanım öyküsü olan hastalarda meme kanseri riskinde belirgin bir artış olmadığı saptanmıştır (58). Kullanım süresinin ya da östrojen dozunun artmasının ayrıca genç yaşta oral kontraseptif kullanımına başlamanın da, belirgin bir risk artışına yol açmadığı saptanmıştır. Halen kullananlar ile yakın geçmişte kullananlar arasında hiç bir fark saptanamamıştır. Ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarda da kullanımlarının belirgin bir risk artışına yol açmadığı görülmüştür. Bu çalışmada oral kontraseptiflerin, sorgulanan hiç bir konuda meme kanserlerine yönelik bir korelasyonu saptanamamıştır (58).

Yapılan bir meta-analitik incelemede oral kontraseptif kullanımının her 1000 kullanıcıda dört yılda 2.2, sekiz yıl kullanımda da 3.1 adet yeni meme kanseri olgusundan sorumlu olacağı hesaplanmıştır. Oral kontraseptiflerin servikal ve karaciğer kanserlerinde de bir artışa yol açabileceği ancak bununla beraber over, endometrium ve kolon kanserine de karşı koruyucu olabileceği saptanmıştır. Yapılan analizlerde, net etki olarak oral kontraseptif kullanımının her 1000 kişide dört yılda 4.2, sekiz yılda da 4.0 kanser olgusunu önleyebileceği gösterilmiştir (16).

Sonuç

Kanıt dayalı tıp perspektifinde bakıldığında hormonal kontrasepsiyonla meme kanserinin ilişkisi konusunda güvenilir bir veri yoktur. Mevcut literatür her ne kadar tartışmalı olsa da oral kontraseptiflerin meme kanserine yol açtığını doğrudan gösteren bir kanıt yoktur. Ancak bu oral kontraseptiflerin bu konuda hiç risk taşımadığı anlamına gelmez. Halen ya da yakın geçmişte oral kontraseptif kullananlarda, genç yaşta görülen meme kanseri riski artabilir, ama bu vakaların çoğu erken evre ve lokalize hastalık olarak teşhis edilecektir. Geçmişte oral kontraseptif kullanım öyküsünün ise meme kanseri riskini artırdığına dair yeterli kanıt yoktur. Ayrıca oral kontraseptif kullanım öyküsü olanlarda metastatik hastalık riski normalden daha azdır. Yine oral kontraseptifler ailesinde meme kanseri öyküsü olanlarda ya da benign meme hastalığı olanlarda meme kanseri riskini artırmaz. Bu bilgiler ışığında, klinisyenler olası bir meme kanseri riskinden korkarak, pek çok kontraseptif dışı faydaları olan doğum kontrol haplarını hastalara vermekten korkmamalıdır.

POSTMENOPOZAL HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ VE MEME KANSERİ

Meme kanseri insidansında son yıllarda önemli bir yükselme görülmektedir ve bu artış meme kanseri olası risk faktörlerindeki artışla korele gibi görünmektedir (59). Bu risk faktörleri alkol kullanımı, vücut kitle indeksinde artış, aile öyküsü, oral kontrasep-

tif kullanımı ve postmenopozal hormon replasman tedavisi olarak sıralanabilir (55,60,61). HRT perimenopozal ve postmenopozal dönemde klimakterik semptomların kontrolü için verilmektedir. Sadece östrojen içeren veya östrojenle kombine progesteron içeren formülasyonlar kullanılabilir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda uzun yıllar boyunca HRT'nin birçok farklı yararının olduğuna inanıldı. Ancak prospektif randomize çalışmaların yayınlanmasıyla beraber durumun böyle olmadığı, HRT'nin vazomotor semptomlar, ürogenital atrofi, kolorektal kanser ve osteoporoz profilaksisinde etkin olmakla beraber diğer birçok inanılan yararının aslında görülmediği ortaya çıktı (62). Meme kanseri de temelde hormon bağımlı bir tümör olarak tanımlanmakta ve hormonal tedavilerle beraber insidansının da arttığı belirtilmektedir. Birçok HRT tipi mevcut olup bunların her biri için meme kanseri gelişim riskinin de farklı olduğu düşünülmektedir. Tibolon ve raloksifen gibi diğer bazı replasman tedavileri de kullanılmaktadır.

Epidemiyolojik verilere göre meme kanseri riski erken menarş yaşı, geç menopoz ve obezite gibi endojen östrojen düzeyinin yüksek olduğu durumlarda daha fazladır (63). Ayrıca postmenopozal dönemde, erken menopoza girenlerde ve overleri çıkarılanlarda insidansı azalmaktadır (64,65). Postmenopozal dönemde kan östrojen düzeyleri yüksek olanlarda da meme kanserinin daha fazla görüldüğü saptanmıştır (66). Premenopozal dönemde menstrüel siklus boyunca dalgalanmalar gösterdiğinden değerlendirilmesi zor olmakla beraber bu konuyu araştıran çalışmalarda bir artış saptanmamıştır (67). Ancak androjenlerin premenopozal dönemde de etkili oldukları bildirilmiştir (68,69). Bununla beraber periferik kan östrojen düzeyi kadar doku konsantrasyonunun da önemli olduğu belirtilmektedir (70).

Tek Başına Östrojen Replasman Tedavisinin Meme Kanseri Gelişimi Üzerine Etkisi

Elli-bir epidemiyolojik çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde %80'inin sadece östrojen kullanıldığı 52.705 meme kanseri ile 108.411 normal ka-

dının verileri karşılaştırılmış ve uzun dönemli kullanımda meme kanseri gelişme riskinin çok yüksek olmamakla beraber bir miktar arttığı saptanmıştır (RR 1.35; %95 CI 1.21-1.49) (61). Bu analizde 5 yıl HRT kullanımı ile 25 yılda her bir 1000 kadında HRT'nin sadece 2 fazla olguya neden olduğu belirtilmiştir. HRT kullanımı kesildikten 5 yıl sonra ise risk ortadan kalkmaktadır. Değişik formülasyonlar arasında bir fark saptanmamış ve RR sadece östrojen kullananlarda 1.34 iken kombine tedavi alanlarda 1.53 olarak bulunmuştur. Schairer ve ark. 46335 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, 12 yıl kullanım ile riskte hafif bir artma olduğunu belirtmişlerdir (RR 1.20; %95 CI 1.00-1.40) (71). Rölatif riskin her yıl 0.01 oranında arttığını saptamışlar ve bunun zayıf hastalarda 0.03, şişman olanlarda ise -0.01 olduğunu bildirmişlerdir. Obesite sonuçları etkileyen en önemli faktör gibi görünmektedir. Obes olanlarda beklenen risk fazla olduğundan iki grup arasında fark çıkmazken zayıf olanlarda bazal risk düşük olduğundan tedavi grubunda önemli bir risk artışı görülmektedir (72). Epidemiyolojik çalışmalarda genellikle risk saptayan çalışmalarda zayıf hastaların daha yüksek oranda olduğu da belirtilmektedir (73,74). Bir diğer meta-analizde 50 epidemiyolojik çalışma irdelenmiş ve bunların %82'sinde meme kanseri riskinde bir artış olmadığı, %13'ünde hafif artmış risk ($1.0 < RR < 2.0$) ve %2'sinde azalmış risk bulunmuştur (75).

Prospektif randomize Women's Health Initiative (WHI) çalışmasında 50-80 yaş arasında histerektomize 10.739 kadın alınarak, 6.8 yıl boyunca günlük 0.625 mg konjuge östrojen verilmiş ve meme kanseri riskinde artış olmadığı, üst sınırın 1 değerini kesmekle beraber HR'nun 0.77 (%95 CI 0.59-1.01) olduğu, ve bir miktar azaltıcı etkisinin görüldüğü belirtilmiştir (76). Bir diğer prospektif çalışmada Viscoli ve ark. 664 hastayı randomize etmişler ve günlük 1 mg östradiol ile ortalama 2.8 yıllık tedavi sonrasında meme kanseri riskinde bir artış saptanmamışlardır (HR 1.00; %95 CI 0.30-3.50) (77).

Kombine Östrojen ve Progesteron Replasman Tedavisinin Meme Kanseri Gelişimi Üzerine Etkisi

Postmenopozal replasman tedavisinde östrojen kullanımı ile beraber endometrial kanser insidansında bir artış gözlenmiş ve her siklusta 10-14 gün progesterin eklenmesi ile oranların tekrar normale döndüğü saptanmıştır (78,79). Böylece histerektomi yapılmamış kadınlarda endometrium kanserinden korumak amacı ile kombine preparatların kullanımı gündeme gelmiştir. Sentetik ve doğal progesteron türevleri bulunmakta olup birçok değişik formulasyon tanımlanmıştır. Öncelikle siklik olarak kullanılmakta iken daha sonraları düşük dozda her gün kullanılmaya başlanmış, bu da endometrial atrofi ile menstrüel kanamaları önleyerek hasta memnuniyetini ve tedaviye devamı arttırmıştır (80-82).

Kombine tedavinin meme kanseri gelişme riski üzerine etkisi iki prospektif randomize çalışmada araştırılmıştır. İlk olarak HERS çalışması yayınlanmış ve günlük 0.625 mg konjüge östrojenle beraber 2.5 mg MPA verilen hastalarda ortalama 6 yıllık kullanım sonunda tedavi alanlarda anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır (HR 1.27; %95 CI 0.84-1.94) (83). WHI çalışmasında ise aynı formulasyon kullanılmış ve 16.608 kadın randomize edilmiştir. Ortalama 5.6 yıllık kullanım sonrası meme kanseri riskinde kullanılan grupta artış saptanmış (HR 1.24; %95 CI 1.01-1.54) ve çalışmanın bu kolu prematür olarak sonlandırılmıştır. Risk 4 yıldan sonra artmaktadır. Bu çalışmaya getirilen eleştirilerde hastaların %34'nün obes olduğu ve %50'sinin ise sigara kullandığı ve bu nedenle zaten bazal riskin yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca meme kanserinin görülür duruma gelebilmesi için 5 yıl gibi bir zaman gerektiğinden bu hastalarda hormonal tedavinin başlatıcı olmaktan çok stimülatör bir rol üstlendiği öne sürülmüştür. Ayrıca hormon tedavisi altında meme kanseri gelişen hastalarda metastatik yayılım daha az, iyi prognostik bir belirteç olan östrojen reseptör pozitifliği ise daha fazla olarak saptanmıştır.

Bush ve ark. 50 epidemiyolojik çalışmayı değerlendirmişler ve bunların %80'ninde bir artış olmadı-

ğını, %10'unda riskte azalma ve %10'unda ise artma olduğunu belirtmişlerdir (75). Ancak son yıllardaki olgu-kontrollü çalışmalarda kombine tedavilerle artmış risk saptanmış ve tek başına östrojen kullanımından 2-4 kat fazla olduğu gösterilmiştir (84,85). Bu çalışmalarda iki değişik progesteron kullanımı da değerlendirilmiştir. Bilindiği gibi progesterinler siklik veya daha düşük dozlarda her gün kullanılabilir. Bu araştırmaların çoğunda risk artışının günlük devamlı kullanımda daha fazla olduğu belirtilmiştir. Hem bu bulgular hem de tek başına östrojenle risk artmaması birlikte değerlendirildiğinde endometriumu korumak için farklı seçenekler aranması, hatta hiç korunmadığında bile riskin meme kanserinden daha az olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle progesteron içeren rahim içi araçlar veya 3 ayda bir siklik progesteron tedavisi öne sürülmüştür (86). Bugün için bu rejimleri değerlendiren randomize çalışmalar yoktur. Son yıllardaki önemli bir diğer gelişme de doğal progesteronlarla yapılan çalışmalar olmuştur. Lignieres ve ark. ortalama 8.9 yıl doğal progesteron içeren HRT kullanan 3175 hastayı değerlendirdiklerinde meme kanseri gelişme riskinde bir artış olmadığını saptamışlardır (87). Bir diğer çalışmada ise 54.548 hasta prospektif olarak ortalama 5.8 yıl boyunca takip edilmiştir (73). Yıl başına kişi olarak değerlendirme yapılmış ve yalnız transdermal östradiol 8.691 kişi-yılı, transdermal östradiolle beraber oral mikronize progesteron 20.685 kişi yılı ve sentetik progesterinler 46.242 kişi-yılı üzerinden değerlendirilmiştir. İlk grupta RR 1.2 (%95 CI 0.8-1.8), 2. grupta 0.9 (%95 CI 0.7-1.2) ve 3. grupta 1.4 (%95 CI 1.2-1.7) olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi tek başına östrojen veya doğal progesteron kullanıldığında riskte bir artış saptanmazken, sentetik progesterin grubunda meme kanseri gelişim riskinde önemli bir artış belirtilmiştir. Bu çalışmaların aksine Milyon Kadın çalışmasında doğal veya sentetik progesteron kullanımı ile siklik veya devamlı progesteron rejimleri arasında bir fark bildirilmemiştir (88). Yalnız östrojen kullananlarda RR 1.30 (%95 CI 1.22-1.38), kombine HRT'de 2.0 (%95 CI 1.91-2.09) ve tibolon için 1.45 (%95 CI 1.25-1.67)

olarak bulunmuştur. Vajinal kullanımda ise riskte bir artış saptanmamıştır. Riskin kullanım süresi ile arttığı, 1 yıldan az kullananlarda 1.45, 1-4 yıl için 1.74, 5-9 yıl için 2.17 ve >10 yıl için 2.31 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada değişik östrojen formülasyonları arasında da fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın en önemli handikapı daha önceki HRT kullanım öyküsünü dikkate almamış olmasıdır. Bu da sonuçların değerlendirilmesinde zorluk yaratmaktadır.

Hormon Replasman Tedavisi Kullanırken Saptanan Meme Kanserinin Özellikleri

Genel olarak epidemiyolojik çalışmalar değerlendirildiğinde HRT kullanırken ortaya çıkan meme kanserinin daha lokalize olduğu, histolojik olarak iyi diferansiye tiplerin ağırlıkta olduğu, lenf nodu pozitifliğinin az olduğu ve daha küçük tümörler olduğu belirtilmektedir (61,89-91). Ancak bunların aksini saptayan çalışmalar da mevcuttur. Bu bulgular genellikle HRT kullanan hastaların daha kolay doktora başvurabildiği, daha sık mamografi çekildiği ve bu nedenle tanının erken konulabildiği, daha sağlıklı bir beslenme biçimi kazanmaları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (92). WHI çalışmasında ortalama tümör büyüklüğü hormon grubunda 1.7 cm iken diğer grupta 1.5 cm ($p=0.04$), ve yine lenf nodu pozitifliği sırasıyla %25.4 ve %16 ($p=0.04$) olarak saptanmıştır. Antoin ve ark. bu durumu araştırmak için bir meta-analiz yapmışlar ve 25 çalışmayı değerlendirmişlerdir (93). Sonuçta gözlemsel çalışmaların seçim kriterlerinin, hasta sayılarının, histoloji, grade, steroid reseptör pozitifliklerinin eşit dağılmadığı; ancak WHI çalışmasında gruplar arası farklar olmadığı, ve bu nedenle daha yeni çalışmaların yapılması gerekliliği, bunlar sonuçlanana kadar ise HRT kullanırken ortaya çıkan meme kanserinin daha iyi prognostik olarak yorumlanmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

HRT kullanırken temel zorluklardan birisi mamografik değerlendirmede ortaya çıkmaktadır. Mamografinin yaygın olarak kullanılması meme kanseri insidansında önemli bir azalma ve hastaların erken evrede saptanmasını sağlamıştır (94). Değerlendirme-

de meme dokusundaki yağ, konnektif ve epitelial doku önemlidir. Grafide yağ dokusu karanlık görülürken bağ doku beyaz görünür. Konnektif ve epitelial dokuda artma olduğunda meme dansitesi de artmış olarak saptanır. HRT kullanırken meme dansitesinde bir artış görülür ve bu da özellikle kombine östrojen-progesteron kullananlarda belirgin olarak karşımıza çıkar (95,96). Meme dansitesinde transdermal östrojen ve tibolon ile çok ciddi bir artış bulunmamıştır (97). Yüksek dansitede küçük tümörler tespit edilememekte ve bu nedenle işlemin sensitivitesi azalmaktadır (98-100). Bu durum WHI çalışmasında da belirtilmiş, kullanım süresi uzadıkça dansite daha da arttırdığından tümöral oluşumlar daha büyük ve lenf nodlarına daha fazla yayılmışken tespit edilebilmiştir.

Diğer Tedavi Seçeneklerinin Meme Kanseri Gelişimi Üzerine Etkileri

Bugün üzerinde en çok durulan seçenek SERM'ler olarak karşımıza çıkmaktadır. Raloksifen osteoporozaya karşı etkin bir koruma sağlamakta ve meme kanseri riskini %70 oranında düşürmektedir (101-103). Ancak vazomotor semptomların giderilmesinde etkili değildir. Tibolon östrojenik, progesteronik ve androjenik özellikleri olan ve menopozal semptomları kombine tedavilerle aynı oranda giderebilen sentetik bir steroiddir (104). Osteoporozaya karşı koruma sağlamakta, endometriumda ise atrofiye neden olmaktadır. Tibolonla ilgili yapılan çalışmaların hasta sayıları az olduğundan kesin sonuçlar elde etmek de zordur. Hayvan deneylerinde meme üzerinde stimülatör etkisi görülmemiştir, meme dansitesini tek başına östrojenler kadar bile arttırmamaktadır (105-108). Milyon Kadın çalışmasında ise riskte bir artış saptanmıştır (RR 1.45; %95 CI 1.25-1.68). Bu nedenle histerektomize olmayan ve kombine tedavi verilecek hastalarda kullanımı uygun gibi görünmekle beraber histerektomize hastalarda tek başına östrojen tedavisinin yerini almamalıdır. Fitoöstrojenlerin meme üzerine etkileriyle ilgili yeterli veri yoktur.

Sonuç

Tüm literatür verilerinin ışığında bugün postmenopozal HRT'nin kronik hastalıkların profilaksisi amacıyla kullanılması tamamiyle ortadan kalkmıştır. Tek kullanım indikasyonu vazomotor semptomlardır. Vajinal semptomlar için sadece vajinal kullanım riski arttırmadığından tercih edilmelidir. Osteoporoz için birçok değişik seçenek bulunmaktadır, raloksifen veya bifosfonatlar hasta uygunluğuna göre verilebilmektedir. Histerektomize hastalarda tek başına östrojen kullanımının riski arttırdığına dair bir veri yoktur. Bu grup hastalarda düşük dozlar tercih edilerek tedavi verilebilir. En büyük sorun şiddetli vazomotor semptomları olup uterusu alınmamış hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda tedavinin yarar ve zararları ayrıntılı biçimde tartışılmalı, en düşük ve kısa süreli tedaviler seçilmelidir. Doğal progesteronlar veya rahim içi araç kullanımıyla ilgili ileri çalışmalara gereksinim olmakla beraber ilk veriler sentetik oral progesteron kullanımına göre meme üzerindeki etkilerinin daha az olduğunu düşündürmektedir. Hastalara mutlaka yaşam biçimi ve riskler konusunda bilgi verilmeli, alkol ve obezite gibi meme kanseri için önemli risk faktörlerinden kaçınmaları belirtilmeli, düzenli spor ve D vitamini-kalsiyum alımı tavsiye edilmelidir. Hasta bir bütün içerisinde değerlendirilmeli ve hormon tedavisinin dışındaki tüm bazal risk faktörlerinin de meme kanseri oluşumuna katkıları verilecek tedavinin olası riskleriyle beraber anlatılmalıdır.

TEDAVİ EDİLMİŞ MEME KANSERLİ HASTALARDA HORMON TEDAVİSİ

Hormon veya östrojen replasmanı menopozal semptomların yönetiminde kullanılan en önemli tedavi seçenekleridir. Fakat özellikle Women's Health Initiative (WHI) çalışmaları ile birlikte sağlıklı kadınlarda hormon replasmanının faydaları sorgulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada kombine östrojen-progesterin kullanımı ile meme kanseri, koroner arter hastalığı, inme, pulmoner emboli ve demans riskinin arttığı gösterilmiştir (25,109). Histerektomize hastalarda tek başına östrojen replasmanının kullanımında ise meme

kanseri riskinde bir azalma görülse de inme ve pulmoner emboli gibi diğer hastalıkların riskinde artış olduğu görülmüştür (76).

Tedavi edilmiş meme kanseri olan hastalarda östrojen replasman tedavisi veya hormon replasman tedavisinin kullanımı ise geleneksel olarak çok uzun yıllar boyunca meme kanserinin rekürrensi endişesi nedeniyle mantıklı bir seçenek olarak kabul görmemiştir. WHI çalışmasının sonuçlarından elde edilen veriler ışığında replasman tedavisinin sağlıklı bayanlarda bile faydaları konusunda belirsizliklerin bulunduğu ortaya konması bu tür bir tedavinin meme kanseri öyküsü olanlarda kullanımı ile ilgili olarak daha da fazla kuşku oluşmasına neden olmuştur (110). Zaten menopoz sonrası östrojen içeren hormon replasman tedavisinin kullanımının primer meme kanseri gelişimiyle ilişkili olduğu daha önceleri de gösterilmiştir (111).

Bu verilere dayanarak çoğu hekim, hastalığın rekürrensi endişesiyle, meme kanseri öyküsü olan postmenopozal kadınlara hormon replasman tedavisi önermemektedir. Fakat bu hastalarda özellikle kemo-terapi sonrası yaygın olarak görülen östrojen eksikliği çok şiddetli semptomlara, hayat kalitesinde önemli oranlarda bozulmaya ve osteoporoz riskinde artışa neden olmaktadır. Meme kanseri açısından yüksek risk altında olan kadınlarda östrojen içeren hormon replasman tedavisinin kullanımını caydırıcı bazı haklı varsayımlar bulunmasına rağmen primer meme kanseri öyküsü olanlarda bu tedavinin meme kanseri rekürrensini veya mortalitesini artırdığı yönündeki objektif kanıtlar oldukça azdır (112). Bu yüzden hem hekimler, hem de hastalar açısından bu şartlar altında östrojen replasmanına başlama kararını vermek son derece güçtür.

Tedavi Edilmiş Meme Kanseri Hastalarda Menopozal Semptomlar ve Hastaların Tutumları

Meme kanseri için tedavi alan kadınlar meme kanseri öyküsü olmayanlarla karşılaştırıldığında menopozal semptomlar açısından daha büyük risk altındadırlar. Bu hastalarda özellikle vazomotor semptomlar

ve vajinal kuruluk önemli bir sorun olarak göze çarpmaktadır. Bunun en önemli nedenleri verilen sitotoksik kemoterapilere veya günümüzde pek tercih edilmemesine rağmen bazen yapılmakta olan ooforektomiye bağlı olarak ortaya çıkan menopozdur. Ayrıca bu hastalara adjuvan olarak sıklıkla verilen tamoksifen tedavisi de sıcak basmaları, terlemeler, vajinal kuruluk ve seksüel disfonksiyonla ilişkilidir (113).

Meme kanseri için tedavi edilen hastalar aynı zamanda prematür ve doğal olmayan menopoza nedeniyen östrojen eksikliğine bağlı menopozal semptomları normal bireylerle karşılaştırıldığında daha uzun süre yaşamak zorunda kalmaktadırlar (114).

Yapılan bir değerlendirmede tedavi edilmiş meme kanseri öyküsü olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında menopozal semptomların 5.3 kat daha fazla, östrojen kullanımının 25 kat daha az, semptomların kontrolü için alternatif tedavi kullanımının ise 7.4 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Hastalardan tamoksifen kullananlarda semptomların ve alternatif tedavi arayışlarının daha fazla olduğu görülmüştür (115).

Yine tedavi edilmiş meme kanseri olan hastaların %76'dan fazlasının ateş basmaları ve gece terlemelelerinin olduğu, bunların %53'ünde bu semptomların hayat kalitelerini olumsuz etkileyecek kadar şiddetli olduğu ortaya konmuştur. Bu hasta grubuna hormon tedavisi kullanımını araştıran çalışmaların sonuçları anlatıldığında yaklaşık %58'inin hormon tedavisi alacağı veya en azından almayı düşünceği saptanmıştır (116). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre ise hastaların %78 kadar büyük bir kısmı hormon tedavisinin hastalığın prognozu açısından zararlı olacağını düşünmektedir (117).

Bu nedenlerden ötürü meme kanseri öyküsü olan bayanlarda menopoza semptomları ile başa çıkmak genel popülasyona kıyasla çok daha güç ve zahmetli olmaktadır.

Tedavi Edilmiş Meme Kanseri Hastalarda Hormon Replasman Tedavisini Değerlendiren Çalışmalar

Meme kanseri öyküsü olan kadınlarda hormon replasman tedavisinin güvenilirliğini araştıran çalışmalar

1990'lı yıllarda başlamıştır. Bunlardan biri tedavi edilmiş meme kanseri olan kadınlarda hormon replasman tedavisinin meme kanserine etkisini araştıran randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada tek başına östrojen veya kombine östrojen-progestin replasman kolundaki hastalara primer tedaviden ortalama 2.6 yıl sonra başlanarak 2 yıl boyunca verilmiş ve hastalar ortalama 2.1 yıl boyunca izlenmiştir. Bu çalışmada replasman kolundaki 174 hastanın 26'sında, kontrol kolundaki 171 hastanın 8'inde lokal rekürrens, uzak metastaz veya kontralateral meme kanseri gelişimi olmuştur. Replasman yapılan ve yapılmayanlarda sırasıyla 5 ve 4 hasta kaybedilmiştir. Bu bulgulara dayanarak araştırmacılar bu hasta grubunda hormon tedavisinin risklerinin kabul edilemeyecek kadar yüksek olduğu sonucuna vararak çalışmayı durdurma kararı almıştır (118).

Başka birçok çalışmada ise hormon tedavisinin tedavi edilmiş meme kanserli hastalarda menopozal semptomlar için kullanımının rekürrens riskini artırmadığı gösterilmiştir. Bu tür çalışmaların birinde hormon replasmanı alanlarla almayanlar rekürrens ve mortalite açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hormon verilenlerde rekürren hastalık için RR 0,5 (%95 CI 0.30-0.85) iken meme kanseri mortalitesi için RR 0,34 (%95 CI 0.13-0.91), total mortalite açısından ise RR 0,48 (%95 CI 0.29-0.78) olarak bulunmuştur. Buna göre hormon tedavisi meme kanseri tedavisi sonrasında kullanılırsa hastalığın rekürrensini ve mortaliteyi olumsuz etkilememektedir (119).

Tanı sırasındaki yaş ve hastalığın evresi açısından eşleştirilmiş hastalarla yapılan bir çalışmada meme kanseri tanısından ortalama 46 ay sonra hormon replasman tedavisi başlanan ve ortalama 22 ay boyunca bu tedaviyi alan hastalarda ölüm riskinin istatistiksel anlamlı şekilde daha az olduğu görülmüştür (OR 0.28; %95 CI 0.11-0.71). Bu çalışmaya göre de tedavi edilmiş meme kanserli hastalarda hormon replasman tedavisinin olumsuz etkisi mevcut değildir (120).

Meme kanseri tanısı olan hastalarda hormon replasman tedavisiyle ilişkili rekürren hastalık riskini araştıran çalışmaları derleyen sistematik bir analizde,

hormon replasmanının meme kanseri rekürrensini artırmadığı görülmüştür (rekürrens oranları hormon kullanan ve kullanmayan hastalarda sırasıyla %4.2/yıl ve %5.4/yıl; RR 0.82; %95 CI 0.36-1.15). Burada hastalara hormon replasman tedavisi ortalama 52 aylık bir hastaliksız dönem sonrası başlanmış ve hastalar hormon tedavisi başladıktan sonra ortalama 30 ay boyunca izlenmişlerdir (121).

Meme kanseri öyküsü olan hastalarda yapılmış çalışmalarla ilgili bir başka meta-analizde ise hem rekürrens riski, hem de mortalite incelenmiştir. Burada östrojen içeren hormon replasmanı kullananlarda meme kanseri rekürrens riskinde bu tür bir tedaviyi almayanlarla karşılaştırıldığında herhangi bir artış olmadığı saptanmıştır (rekürrens %8.2'ye karşılık %10.2; RR 0.72; %95 CI 0.47-1.10). Yine bu hastalardan östrojen içeren hormon replasmanı alanlarda almayanlara kıyasla total mortalitenin de istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (%3.0'a karşılık %11.4; RR 0.18; %95 CI 0.10-0.31). Bu çalışmaların tümünde replasman tedavisinin menopoza semptomlar açısından faydalı olduğu bulunmuştur (112). Bu meta-analiz, östrojen içeren hormon tedavilerinin meme kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri rekürrensini ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırdığı yönündeki endişelerin yersiz olduğunu ortaya koymuştur.

Özellikle daha kötü prognostik özelliklere sahip olan hastalara hormon tedavilerinin verilmemesi yönünde bir eğilim olması gözlemsel çalışmaların çoğunda rastlanan bir durumdur ve bu eğilim varsa östrojen içeren hormon replasmanı verilen hastalar zaten rekürrens ve buna bağlı mortalite açısından daha düşük riske sahip bir gruba temsil etmektedirler. Bu durum ilgili çalışmaların bir limitasyonu olarak göze çarpmaktadır. Bir başka limitasyon ise hormon replasman tedavisi başladıktan sonra hastaların yeterli sürece izlenememiş olmasıdır. Bu limitasyonların aşılabilmesi için randomize edilmiş ve eşleştirilmiş kontrollerin olduğu, hormon tedavisi başladıktan sonra hastaların daha uzun izlem sürelerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi Edilmiş Meme Kanserli Hastalarda Menopozal Semptomlar İçin Alternatif Tedaviler

Vazomotor semptomların tedavisinde en etkili ilaç östrojen olmasına rağmen meme kanseri öyküsü olanlarda ve meme kanseri açısından yüksek risk taşıyanlarda kullanımı genellikle önerilmemektedir (122). Popülasyon bazlı bir çalışmada da meme kanseri öyküsü olan hastalar arasında hormon replasman tedavisi alanların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çok daha az oranda olduğu ortaya konmuştur (115). Zaten sağlıklı bayanlarda bile uzun süreli östrojen kullanımının meme kanseri riski yanında kardiyovasküler hastalıklar ve inme riskinde de bir artışa neden olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle özellikle tedavi edilmiş meme kanseri olanlarda olmak üzere vazomotor semptomlardan yakınanlarda etkin ve güvenli hormon-dışı tedavi alternatiflerine ihtiyaç vardır.

Bu amaçla üzerine en çok araştırma yapılan ajanlar progesterinler, tibolon, antidepressanlar, vitamin E, klonidin ve fitoöstrojenlerdir.

Megestrol asetatın günlük 40 mg'lık düşük bir dozda kullanımı plaseboyla karşılaştırıldığında sıcak basmalarının sıklığında %50'den fazla bir azalmaya neden olmaktadır (123). Fakat yapılan gözlemsel çalışmalarda progesteron kullanımının primer meme kanseri gelişimiyle ilişkili olabileceği saptanmıştır (124). Bu nedenle tedavi edilmiş meme kanseri hastalarında güvenilirliği konusu açık değildir.

Tibolon östrojenik, progesterinik ve androjenik metabolitleri olan sentetik bir steroiddir. Randomize, plasebo-kontrollü çalışmaların çoğunda vazomotor semptomları belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (125). Fakat tibolon kullanmakta olan kadınlarda meme kanseri açısından relatif riskin 1.45 olduğu (%95 CI 1.25-1.68) bulunmuştur (124). Bu nedenle tibolonun da meme kanseri öyküsü olanlarda kullanımının güvenilirliği yeni çalışmalarla ortaya konmadan menopoza semptomların tedavisi amacıyla tercih edilmemelidir.

Selektif serotonin geri-alım inhibitörü grubundan yeni bir antidepressan olan venlafaksin meme kanseri öyküsü olan bir hasta grubunda faz II bir çalışmada

denenmiştir. Burada hastalara 4 haftalık bir tedavi verilmesini takiben değerlendirme yapıldığında sıcak basması skorlarında (sıcak basması skoru = sıcak basması sıklığı x sıcak basması şiddeti) %55 oranında azalma olduğu saptanmıştır (126).

Yine bir selektif serotonin geri-alım inhibitörü olan fluoksetin bir faz III çalışmada denenmiş ve 4 haftalık tedaviyle sıcak basması skorlarında %50 azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (127).

Bir başka çalışmada selektif serotonin geri-alım inhibitörü olan paroksetinin sıcak basmalarının sıklığı ve şiddeti üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Burada 5 haftalık bir tedavi ile sıcak basmalarının sıklığında %67, şiddetinde ise %75 oranında azalma olduğu bulunmuştur. Buna ilaveten paroksetin kullanımıyla depresyon, uyku, anksiyete ve hayat kalitesi skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu ve hastaların %83'ünün bu tedaviye devam etmek istediği görülmüştür. Bu çalışmaya göre paroksetin bu hasta grubunda hormonlara etkin bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır. Uykululuk hali bu ilacın kesilmesine veya doz azaltılmasına neden olan en önemli yan etkisidir (128). 2005 yılında yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir başka çalışmada da bu ilacın 10 ve 20 mg'lık günlük dozlarının plaseboya kıyasla sıcak basmalarını anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur (129).

Plasebo-kontrollü, randomize bir çalışmada ise vitamin E'nin bu endikasyondaki etkinliği araştırılmıştır. Burada vitamin E'nin sıcak basmalarında istatistiksel olarak anlamlı, fakat minimal bir azalmaya neden olduğu bulunmuştur (130).

Santral etkili bir α -adrenerjik agonist olan klonidin vasküler reaktiviteyi engelleyen ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir ajandır. Doğal ve cerrahi menopoza bağlı oluşan vazomotor semptomlarda etkinliği birçok çalışmada araştırılmıştır. Oral ve transdermal formlarının bu endikasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (131,132). Meme kanseri öyküsü olan ve tamoksifen kullanmakta olan post-menopozal hastalarda bu ilacın etkinliğini araştıran randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada günde 0.1

mg klonidinin 8 haftalık kullanımı ile önemli bir yan etki olmaksızın sıcak basmalarının sıklığında azalma ve hayat kalitesinde artış olduğu bulunmuştur (133).

Soya fasulyesinde bulunan ve zayıf östrojenik etki gösteren maddeler soya kökenli fitoöstrojenler meme kanseri öyküsü olanlarda sıcak basmalarının tedavisi açısından plasebodan daha etkin bulunmamışlardır (134).

Yapılmış faz II ve faz III çalışmalar ışığında, menopozal semptomların tedavisinde selektif serotonin geri-alım inhibitörleri hormon-dışı tedaviler arasında ilk planda tercih edilmesi gereken ilaç grubu olarak önerilmektedir. Bunlar sıcak basmalarını etkin şekilde azaltmaları yanında hastalar tarafından iyi tolere edilmekte, uykuyu ve libidoyu da olumlu etkilemektedirler (135).

Sonuç

Tedavi edilmiş meme kanserli hastalar menopozal semptomlar açısından yüksek risk altındadır ve bu semptomlar varlığında hayat kaliteleri önemli derecede etkilenmektedir. Bu nedenle de meme kanserli hastalarda menopozal semptomların tedavisi şarttır. Mevcut çalışmaların büyük kısmında hormon tedavisinin hastalığın rekürrensi ve mortalitesi açısından olumsuz bir etkisi olmadığı gösterilmiş olsa da östrojenin hastalığın prognozu üzerindeki muhtemel olumsuz etkisinin olmadığını gösteren kontrollü çalışmalar yapılmadığı sürece tedavi edilmiş meme kanseri olan bayanlarda menopozal semptomların tedavisi için öncelikle hormon tedavileri dışındaki alternatif yöntemler sunulmalıdır. Burada selektif serotonin geri-alım inhibitörleri ilk tercih olmalıdır. Alternatif tedavi metodlarının etkisiz kaldığı hastalarda ise hormon tedavisi mümkün olduğunca düşük dozda ve kısa süreli olarak dikkatli bir gözetim altında kullanılabilir, bu hastalara uygulanan tedavinin potansiyel riskleri konusunda detaylı olarak bilgi verilmelidir. Özellikle rekürrens riski düşük olan (küçük tümör, düşük grade, lenf nodu negatif) ve hormon reseptörü negatif tümöre sahip olan hastalarda hormon replasmanının başlanmasına daha rahat karar verilebilir. Bu hasta gru-

bunda hormon tedavisi başlanmasına karar verildiğinden muhtemel olumsuz mediko-legal durumları engellemek için hastanın bilgilendirilmiş onamı mutlaka alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tillman L, Myers S, Pockaj B, Perry C, Bay RC, Al-Kasspooles M. Breast cancer in Native American women treated at an urban-Based indian health referral center 1982-2003. *Am J Surg* 2006;190:895-902.
2. Souchelnytskyi S. Proteomics of TGF-beta signaling and its impact on breast cancer. *Expert Rev Proteomics* 2005;2:925-935.
3. Forman MR, Cantwell MM, Ronckers C, Zhang Y. Through the Looking Glass at Early-Life Exposures and Breast Cancer Risk. *Cancer Invest* 2005;23:609-624.
4. Kuhl H. Mechanisms of sex steroids. Future developments. *Maturitas* 2004;47:285-91.
5. Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers - evidence and hypotheses from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74:357-64.
6. Colditz GA. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:814-23.
7. Russo J, Hasan Lareef M, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;87:1-25.
8. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast. *Maturitas* 2003;46(Suppl 1):S59-69.
9. Ewan KB, Shyamala G, Ravani SA, et al. Latent transforming growth factor-beta activation in mammary gland: regulation by ovarian hormones affects ductal and alveolar proliferation. *Am J Pathol* 2002;160:2081-93.
10. Sturtevant FM. Breast cancer and oral contraceptives: critique of the proposition that high potency progestogen products confer excess risk. *Biomed Pharmacother* 1984;38:371-9.
11. Pike MC, Spicer DV. Hormonal contraception and chemoprevention of female cancers. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:73-83.
12. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2003;997:199-208.
13. Kenemans P, Bosman A. Breast cancer and post-menopausal hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:123-37.
14. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4 Suppl):S5-22.
15. Fraser IS, Kovacs GT. The efficacy of non-contraceptive uses for hormonal contraceptives. *Med J Aust* 2003;178:621-3.
16. Isaksson E, von Schoultz E, Odland V, et al. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:163-9.
17. Lange CA, Richer JK, Horwitz KB. Hypothesis: Progesterone primes breast cancer cells for cross-talk with proliferative or antiproliferative signals. *Mol Endocrinol* 1999;13:829-36.
18. Brinton LA, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Daling JR, Coates RJ. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception* 1997;55:197-203.
19. Fowke JH, Shu XO, Dai Q, et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: modification by NAD(P)H:quinone oxoreductase (NQO1) genetic polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1308-15.
20. Gammon MD, Hibshoosh H, Terry MB, et al. Oral contraceptive use and other risk factors in relation to HER-2/neu overexpression in breast cancer among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:413-9.
21. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005;20:200-8.
22. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7:522-5.
23. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7. Edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, USA. Oral Contraception: Part III, Chapter 22, p861-942.
24. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001;16:1527-35.
25. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
26. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1981;1:541-6.

27. Vessey M, Baron J, Doll R, McPherson K, Yeates D. Oral contraceptives and breast cancer: final report of an epidemiological study. *Br J Cancer* 1983;47:455-62.
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, Willett WC, Colditz GA, et al.. Prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1313-21.
30. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray RM, Hsu JP. The Walnut Creek Contraceptive Drug Study. A prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III, an interim report: A comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. *J Reprod Med* 1980;25(6 Suppl):345-72.
31. McPherson K, Neil A, Vessey MP, Doll R. Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet* 1983;2:1414-5.
32. La Vecchia C, Decarli A, Fasoli M, et al. Oral contraceptives and cancers of the breast and of the female genital tract. Interim results from a case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:311-7.
33. Meirik O, Lund E, Adami HO, Bergstrom R, Christoffersen T, Bergsjö P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. A joint national case-control study in Sweden and Norway. *Lancet* 1986;2:650-4.
34. Kay CR, Hannaford PC. Breast cancer and the pill—a further report from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Br J Cancer* 1988;58:675-80.
35. Miller DR, Rosenberg L, Kaufman DW, Stolley P, Warshauer ME, Shapiro S. Breast cancer before age 45 and oral contraceptive use: new findings. *Am J Epidemiol* 1989;129:269-80.
36. Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Lancet* 1989;1:973-82.
37. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Br J Cancer* 1990;61:110-9.
38. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Oral contraceptives and breast cancer: a cooperative Italian study. *Int J Cancer* 1995;60:163-7.
39. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996;143:25-37.
40. Hennekens CH, Speizer FE, Lipnick RJ, et al. A case-control study of oral contraceptive use and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:39-42.
41. Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, et al. Breast cancer and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1984;119:167-76.
42. Stadel BV, Rubin GL, Webster LA, Schlesselman JJ, Wingo PA. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *Lancet* 1985;2:970-3.
43. Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet* 1983;2:926-30.
44. Wingo PA, Lee NC, Ory HW, Beral V, Peterson HB, Rhodes P. Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1991;78:161-70.
45. Ursin G, Aragaki CC, Paganini-Hill A, Siemiatycki J, Thompson WD, Haile RW. Oral contraceptives and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Epidemiology* 1992;3:414-9.
46. Rookus MA, van Leeuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1994;344:844-51.
47. White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:505-14.
48. Oral-contraceptive use and the risk of breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *N Engl J Med* 1986;315:405-11.
49. Schlesselman JJ, Stadel BV, Murray P, Lai SH. Breast cancer risk in relation to type of estrogen contained in oral contraceptives. *Contraception* 1987;36:595-613.
50. Stanford JL, Brinton LA, Hoover RN. Oral contraceptives and breast cancer: results from an expanded case-control study. *Br J Cancer* 1989;60:375-81.
51. Murray PP, Stadel BV, Schlesselman JJ. Oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *Obstet Gynecol* 1989;73:977-83.
52. UK National case-control study group. Oral contraceptive use and breast cancer in young women: subgroup analyses. *Lancet* 1990;335:1507-9.
53. Ursin G, Ross R, Sullivan-Halley J. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 1998;50:175-84.

54. Tomasson H, Tomasson K. Oral contraceptives and risk of breast cancer: A historical prospective case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:157-61.
55. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996;347:1713-27.
56. Rosenberg L, Palmer JR, Clarke EA, Shapiro S. A case-control study of the risk of breast cancer in relation to oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1992;136:1437-44.
57. Magnusson CM, Persson IR, Baron JA, Ekbohm A, Bergstrom R, Adami HO. The role of reproductive factors and use of oral contraceptives in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. *Int J Cancer* 1999;80:231-6.
58. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
59. Lacey JV Jr, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39:82-8.
60. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.
61. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
62. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-33.
63. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
64. Clemmesen J. Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1969;209:1-58.
65. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-613.
66. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:606-16.
67. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003;5:239-47.
68. Micheli A, Muti P, Secreto G, et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2004;112:312-8.
69. Secreto G, Zumoff B. Abnormal production of androgens in women with breast cancer. *Anticancer Res* 1994;14:2113-7.
70. Blankenstein MA, van de Ven J, Maitimu-Smeele I, et al. Intratumoral levels of estrogens in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:293-97.
71. Schairer C, Lubin J, Troisi S, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.
72. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218-26.
73. Fournier A, Berrino F, Riboli A, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54.
74. Stahlberg C, Pedersen AT, Lynge E, et al. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *Int J Cancer* 2004;109:721-7.
75. Bush TL, Whitman M, Flaws J. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *J Obstet Gynecol* 2001;98:498-505.
76. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
77. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suisa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
78. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975;293:1167-70.
79. Ziel HK, Finkle WD, Greenland S. Decline in incidence of endometrial cancer following increase in prescriptions for opposed conjugated estrogens in a prepaid health plan. *Gynecol Oncol* 1998;68:253-5.
80. Stahlberg C, Pederson AT, Lynge A, Ottesen B. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: the role of progestins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:335-44.

81. Doren M, Reuther G, Minne HW, Schneider HP. Superior compliance and efficacy of continuous combined oral estrogen/progestogen replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1446-51.
82. Hahn RG. Compliance considerations with estrogen replacement: withdrawal bleeding and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1854-8.
83. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66.
84. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328-32.
85. Porch JV, Lee IM, Cook NR, Rexrode KM, Burin JE. Estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:847-54.
86. Pike MC, Ross RK. Progestins and menopause: epidemiological studies of risks of endometrial and breast cancer. *Steroids* 2000;65:659-64.
87. de Lignères B, Vathaire F, Fournier S, et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002;5:332-40.
88. Million Women Study Collaborators. Breast Cancer, hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-22.
89. Sacchini V, Zurrida S, Andreoni G, et al. Pathologic and biological prognostic factors of breast cancers in short- and long-term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol* 2002;9:266-71.
90. Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, et al. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85:11-7.
91. Manjer J, Malina J, Berglund G, et al. Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. *Int J Cancer* 2001;92:919-22.
92. Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, et al. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 1995;6:227-31.
93. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: a systematic review after Women's Health Initiative trial. *Hum Reprod* 2004;19:741-56.
94. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet* 1993;341:973-8.
95. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *J Am Med Assoc* 2001;285:171-6.
96. Lundstrom E, Wilczek B, von Palffy Z, Soderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:348-52.
97. Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Soderqvist G. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-22.
98. Sala E, Warren R, McCann J, et al. Mammographic parenchymal patterns and mode of detection: implications for the breast screening programme. *J Med Screen* 1998;5:207-12.
99. Cyrlak D, Wong CH. Mammographic changes in postmenopausal women undergoing hormone replacement therapy. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1177-83.
100. Berkowitz JE, Gatewood OMB, Goldblum LE, et al. Hormone replacement therapy: mammographic manifestations. *Radiology* 1990;174:199-201.
101. Barrett-Connor E. Raloxifene: risks and benefits. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:295-303.
102. Cauley JA, Norton L, Lippman ME. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
103. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyl A. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
104. De Visser J, Coert A, Feenstra H, van der Viers J. Endocrinological studies with (17 α , 17 α)-17-hydroxy-7-methyl-19-not-pregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD 14). *Arzneimittel-Forschung* 1984;34:1010-7.
105. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997;17:135-40.

106. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumours. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(Suppl 1):S63-S8.
107. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation of mammographic radiographic density (MxDx) changes with different HRT regimens in climacteric women. Presented at XV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Copenhagen, 3–8 August 1997, Abstract P48.8.
108. Erel CT, Elter K, Akman C, et al. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998;69:870-5.
109. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
110. Gainford MC, Simmons C, Nguyen H, Verma S, Clemons M. A practical guide to the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2005;13:573-8.
111. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:48591.
112. Meurer LN, Lena S. Cancer recurrence and mortality in women using hormone replacement therapy after breast cancer: Meta-analysis. *J Fam Pract* 2002;51:1056-62.
113. Mortimer JE, Boucher L, Baty J, Knapp DL, Ryan E, Rowland JH. Effect of tamoxifen on sexual functioning in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1488-92.
114. Welnicka-Jaskiewicz M, Jassem J. The risks and benefits of hormonal replacement therapy in healthy women and in breast cancer survivors. *Cancer Treat Rev* 2003;29:355-61.
115. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:501-9.
116. Trinh XB, Peeters F, Tjalma WA. The thoughts of breast cancer survivors regarding the need for starting hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 Sep 3; [Epub ahead of print].
117. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy after treatment for localized breast carcinoma. Patient responses and opinions. *Cancer* 1996;78:1043-8.
118. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-5.
119. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:754-62.
120. DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000;23:541-5.
121. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001;19:2357-63.
122. Stearns V, Loprinzi CL. New therapeutic approaches for hot flashes in women. *J Support Oncol* 2003;1:11-21.
123. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994;331:347-52.
124. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
125. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
126. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:2377-81.
127. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83.
128. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11:17-22.
129. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919-30.
130. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast

- cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500.
131. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982;60:583-6.
132. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155-589.
133. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788-93.
134. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1068-74.
135. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas* 2004;48:333-46. Stearns V, Hayes DF. Approach to menopausal symptoms in women with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:179-90.