



Doç. Dr. Pınar Kadiroğulları

MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ VE MEME KANSERİ

Güncel Perspektif: WHI Sonrası MHT'ye Yaklaşım Neden Değişti?

Menopozal hormon tedavisi (MHT), vazomotor semptomlar ve genitoüriner menopoz sendromu (GSM) için en etkili tedavi seçeneklerinden biri olmaya devam etmektedir[1,2]. Bununla birlikte meme kanseri riski, özellikle Women's Health Initiative (WHI) sonrası dönemde MHT tartışmalarının merkezinde yer almıştır [3,4]. WHI ve Million Women Study sonuçları, özellikle kombine östrojen-progestin tedavisinin meme kanseri riskini artırabileceğini göstermiş ve menopoz pratiğinde önemli bir paradigma değişimine yol açmıştır[3–5]. Bu çalışmaların ardından MHT kullanım oranları belirgin şekilde azalmıştır[2,5]. Daha sonraki çalışmalar ise riskin kullanılan rejim, progestojen tipi, kullanım süresi ve bireysel risk profiline göre değiştiğini ortaya koymuştur[4–6].

Bununla birlikte WHI, randomize ve plasebo kontrollü yapısıyla menopoz literatürünün en güçlü çalışmalarından biri olmaya devam etmektedir[5]. Günümüzde amaç, WHI verilerini reddetmek değil; modern menopoz pratiği içinde doğru bağlamda yorumlamaktır.

ET, EPT ve Progestojen Tipinin Meme Riski Üzerindeki Etkisi

Son yirmi yıldaki veriler, menopozal hormon tedavilerinin meme kanseri açısından homojen bir risk profiline sahip olmadığını göstermiştir. Literatürdeki en tutarlı bulgulardan biri, yalnız östrojen tedavisi (ET) ile kombine östrojen-progestojen tedavilerinin (EPT) aynı meme kanseri riskini taşımadığıdır[1,5,6,13].

WHI uzun dönem analizlerinde, kombine CEE+MPA kullanılan kolda meme kanseri insidansında artış saptanırken; yalnız östrojen kullanılan histerektomili kadınlarda belirgin risk artışı gösterilmemiş, bazı analizlerde daha düşük meme kanseri insidansı ve mortalitesi bildirilmiştir[5]. Benzer şekilde meta-analizlerde EPT ile risk artışı daha belirgin bulunurken, ET'nin daha nötr bir profile sahip olduğu gösterilmiştir[6,13].

Son yıllarda progestojen tipinin meme güvenliği üzerindeki rolü ön plana çıkmıştır. Sentetik progestinlerle daha yüksek risk bildirilirken, mikronize progesteron ve dydrogesteron içeren rejimlerin daha nötr bir profil gösterebileceği düşünülmektedir[1,8,9]. Bu gözlemler E3N ve Finlandiya kohortları ile desteklenmektedir[8,9]. Bununla birlikte ET tamamen risksiz değildir ve özellikle uzun süreli kullanımda belirli düzeyde risk artışı bildirilmektedir[6]. Ayrıca mikronize progesteron ve dydrogesteron lehine verilerin büyük kısmı gözlemsel çalışmalardan elde edilmiş olup, uzun dönem randomize güvenlik verileri halen sınırlıdır[1,8]. Bu nedenle modern menopoz pratiğinde tedavi kararı; hastanın bazal meme kanseri riski, kullanılacak progestojen tipi ve tedavi süresi dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir[1,2].

Uygulama yolu kardiyometabolik risk açısından önem taşımakla birlikte mevcut veriler oral ve transdermal estradiol arasında meme kanseri riski açısından belirgin fark göstermemektedir[1,8,9].

Risk Kullanım Süresiyle Artar: Mutlak Risk Kavramı Unutulmamalıdır.

Menopozal hormon tedavisi ile ilişkili meme kanseri riskinin en önemli belirleyicilerinden biri kullanım süresidir. Literatürdeki en tutarlı bulgulardan biri, riskin özellikle uzun süreli kullanımda ve kombine östrojen-progestojen tedavilerinde belirginleşmesidir[4,6,9,13].

Million Women Study'de 10 yıllık kullanım sonrası yalnız östrojen tedavisi ile yaklaşık 1000 kadında +5 ek meme kanseri vakası bildirilirken, kombine tedavide bu artış yaklaşık +19 ek vaka olarak hesaplanmıştır[4]. Benzer şekilde 2019 Lancet meta-analizi, özellikle sürekli kombine EPT rejimleri ve uzun süreli progestojen maruziyetinde riskin daha belirgin olduğunu göstermiştir[6].



Bununla birlikte klinik pratikte asıl önemli olan relatif değil, mutlak risk büyüklüğüdür[1,6]. WHI’de kombine tedavi kolunda meme kanseri için hazard ratio yaklaşık 1.24 iken, mutlak risk artışı 10.000 kadın-yıl başına yaklaşık 8 ek vaka olarak hesaplanmıştır[5]. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcut olsa da, klinik büyüklük mutlaka bağlam içinde değerlendirilmelidir.

Ayrıca meme kanseri riski yalnızca MHT’ye bağlı değildir. Obezite, alkol kullanımı, fiziksel inaktivite ve metabolik sendrom gibi faktörler de benzer veya daha yüksek düzeyde risk artışı oluşturabilmektedir[6]. Bu nedenle tedavi süresi planlanırken yalnız risk artışı değil; hastanın semptom yükü, yaşam kalitesi ve bireysel risk profili birlikte değerlendirilmelidir[1,2].

MHT Kullanan Hastalarda Meme Takibi ve Mamografik Yoğunluk

MHT öncesinde yaşa uygun meme taraması ve bireysel risk değerlendirmesi yapılmalıdır[1,2]. Özellikle kombine EPT rejimleri mamografik yoğunluğu artırabilir ve anormal mamografi oranlarını yükseltebilir[3,5,6]. Bununla birlikte rutin tarama algoritmalarının dışında ek görüntülemeyi destekleyen yeterli veri bulunmamaktadır[1,2].

Meme Kanseri Survivor’larında Yaklaşım ve Vajinal Östrojenler

Meme kanseri survivor’larında menopozal hormon tedavisi, menopoz pratiğinin en hassas alanlarından biridir. Özellikle hormon reseptör pozitif hastalarda sistemik hormon tedavisinin güvenliği konusunda önemli çekinceler bulunmaktadır[10–12].

HABITS çalışmasında sistemik menopozal hormon tedavisi ile rekürrens riskinde artış gösterilmiş ve çalışma erken sonlandırılmıştır[10]. Daha sonraki meta-analizlerde de, özellikle ER pozitif hastalarda benzer sonuçlar bildirilmiştir[11]. Bu nedenle güncel rehberler, meme kanseri survivor’larında ve özellikle ER pozitif hastalarda sistemik hormon tedavisinden mümkün olduğunca kaçınılmasını önermektedir[1,10,11]. Bununla birlikte vazomotor semptomlar ve genitoüriner menopoz sendromu (GSM), yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilmektedir[12]. Bu nedenle yaklaşım genellikle nonhormonal tedaviler, lokal/non-sistemik seçenekler ve gerektiğinde multidisipliner bireyselleştirilmiş değerlendirme şeklinde planlanmaktadır[1,12].

Düşük doz vajinal östrojenler sistemik MHT’den ayrı değerlendirilmelidir. Amaç sistemik semptomları değil, GSM’yi tedavi etmektir[1,2]. 2019 Lancet meta-analizinde vajinal/topikal östrojen kullanımı ile anlamlı meme kanseri risk artışı gösterilmemiştir[6]. NAMS 2022 pozisyon bildirisi de, yalnız GSM semptomları bulunan kadınlarda düşük doz vajinal östrojen kullanımını desteklemektedir[1]. Minimal sistemik absorpsiyon nedeniyle düşük doz vajinal estradiol ve estriol preparatları birçok hastada daha güvenli kabul edilmektedir[1]. Ancak özellikle aromataz inhibitörü kullanan veya yüksek rekürrens riski taşıyan hastalarda yaklaşım bireyselleştirilmelidir[1,12]. İlk basamakta nonhormonal lokal tedaviler tercih edilmeli; semptomların devam ettiği seçilmiş olgularda düşük doz vajinal östrojen, onkoloji ekibi ile birlikte değerlendirilerek düşünülebilir[1,12]. Sonuç olarak, meme kanseri survivor’larında menopoz yönetimi; rekürrens riski, semptom yükü ve yaşam kalitesinin birlikte değerlendirildiği bireyselleştirilmiş ve multidisipliner bir süreçtir.

Prematür Menopoz ve Cerrahi Menopozda Yaklaşım Farklıdır

Prematüroveryetmezliği veya erkencerrahi menopozda MHT, doğal menopozdan farklı değerlendirilmelidir[1,2]. Bu grupta amaç yalnız semptom kontrolü değil, uzun süreli östrojen eksikliğinin kemik ve kardiyovasküler etkilerini önlemektir[1,2]. Bu nedenle kontrendikasyon yoksa doğal menopoz yaşına kadar hormon tedavisi önerilmektedir[1]. Risk-fayda dengesi ileri yaş postmenopozal kadınlardan farklı değerlendirilmelidir.



Sonuç ve Güncel Klinik Yaklaşım

Menopozal hormon tedavisi ile meme kanseri arasındaki ilişki, uzun yıllar düşünüldüğünden daha heterojen ve çok faktörlüdür. Güncel veriler, özellikle kombine östrojen-progestojen tedavileri ve uzun süreli kullanımda meme kanseri riskinde artış olabileceğini desteklemektedir[3–6]. Bununla birlikte risk; kullanılan hormonun tipi, progestojenin biyolojik özellikleri, uygulama yolu, kullanım süresi ve hastanın bazal meme kanseri risk profiline göre değişmektedir[1,2,6,9].

Modern literatür, yalnız östrojen tedavilerinin (ET) kombine tedavilere (EPT) göre daha nötr bir meme güvenliği profiline sahip olabileceğini düşündürmektedir[5,13]. Ayrıca mikronize progesteron ve dydrogesteron gibi bazı modern progestojenlerin daha düşük riskli olabileceğine dair veriler giderek artmaktadır[8,9]. Ancak uzun dönem randomize kontrollü çalışma verileri halen sınırlıdır ve hiçbir hormon tedavisinin tamamen risksiz olduğu söylenemez[1].

Son yıllarda öne çıkan en önemli kavramlardan biri, menopozal hormon tedavisinin “tek tip” bir yaklaşım olmadığıdır. Bu nedenle günümüz menopoz pratiğinde standart algoritmalarından çok bireyselleştirilmiş risk analizi ve hasta merkezli karar verme yaklaşımı benimsenmektedir[1,2]. MHT planlanırken bazal meme kanseri riski, hormon rejimi, progestojen tipi, tedavi süresi, semptom yükü ve hastanın beklentileri birlikte değerlendirilmelidir[1,2,6–9].

Sonuç olarak günümüzde temel yaklaşım, korku temelli mutlak yasaklardan çok; kanıta dayalı, bireyselleştirilmiş ve shared decision-making temelli menopoz yönetimidir. Doğru hasta seçimi, uygun preparat tercihi ve düzenli takip ile menopozal hormon tedavisi birçok kadın için etkili ve rasyonel bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.



Kaynaklar

1. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028. PMID: 35797481.
2. Gompel A, Simcock R. Menopausal hormone treatment and breast cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026 Mar;14(3):259-274. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00394-8. Epub 2026 Jan 28. PMID: 41619758.
3. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Chen C, Qi L, Yasmeen S, Newcomb PA, Prentice RL. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women’s Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Apr 17;105(8):526-35. doi: 10.1093/jnci/djt043. Epub 2013 Mar 29. PMID: 23543779; PMCID: PMC3691942.
4. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2. Erratum in: *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1160. PMID: 12927427.
5. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, Simon MS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, O’Sullivan MJ, Adams-Campbell LL, Nassir R, Lessin LS, Prentice RL. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women’s Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):296-305. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0494. PMID: 26181174; PMCID: PMC6871651.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.
7. Kim J, Munster PN. Estrogens and breast cancer. *Ann Oncol*. 2025 Feb;36(2):134-148. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.824. Epub 2024 Nov 8. PMID: 39522613; PMCID: PMC12168202.
8. Fournier A, Berrino F, Riboli E, 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 Apr 10;114(3):448-54. doi: 10.1002/ijc.20710. PMID: 15551359.
9. Siitonen H, Joensuu J, Savolainen-Peltonen H, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Update of the impact of menopausal hormone therapy on breast cancer risk. *Eur J Cancer*. 2025 May 2;220:115340. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115340. Epub 2025 Mar 11. PMID: 40107092.
10. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Apr 2;100(7):475-82. doi: 10.1093/jnci/djn058. Epub 2008 Mar 25. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7;100(9):685. Maenpa, Johanna [corrected to Maenpaa, Johanna]. PMID: 18364505.
11. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, Ruelle T, Pronzato P, Massarotti C, Franzoi MA, Lambertini M, Tagliamento M. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jan;191(2):269-275. doi: 10.1007/s10549-021-06436-9. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34731351.
12. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. 2021 Apr 5;525:111180. doi: 10.1016/j.mce.2021.111180. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33508379.
13. Wu Q, Shen L, Hu S, Yang R, Wang Y, Xue D, Sun Y, Ma H, Dai Z. Relationship between menopausal hormone therapy and incidence risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2026 Dec;58(1):2640244. doi: 10.1080/07853890.2026.2640244. Epub 2026 Mar 10. PMID: 41808362; PMCID: PMC12981265.