



Pelvik Taban ve Kozmetik Jinekoloji Derneği (PETKOZ)



Menopoz ve Üreme Endokrinolojisi Derneği (MENÜDER) Bülteni

MAYIS 2026

ISSN: 2822-5201



www.petkoz.org



www.menuder.org

İÇİNDEKİLER

2	Başkandan – Doç. Dr. Pınar Kadiroğulları
3	Editörden – Prof. Dr. Sezen Bozkurt Köseoğlu
4	WHI'dan 30 Yıl Sonra: Güncel Klinik Perspektif – Dr. Ayşe Gizem Yıldız, Doç. Dr. Çağanay Sosyal
9	Östradiol ve Progesteron İçeren Menopozal Hormon Tedavisinin, Diğer Östrojen ve Progesterinlerle Karşılaştırmalı Derlemesi – Uz. Dr. Aysu Yeşim Tezcan, Doç. Dr. Çağanay Sosyal
24	Menopozal Kadınlarda Oral Kombine 17β-Östradiol ve Progesteron Kapsüllerinin Meme Üzerindeki Etkileri: Randomize Kontrollü Çalışma – Uz. Dr. Cansın Eroğlu, Doç. Dr. Çağanay Sosyal
28	Menopozal hormon tedavisi ile meme kanseri arasındaki ilişki: Popülasyon temelli bir kohort çalışması – Op. Dr. Hande Kurt Güven, Prof. Dr. Elif Yılmaz
39	Perimenopozda ve Menopozal Hormon Tedavisinde Progesteron, Progesterinler ve Endometrium – Dr. Mehmet Efe Namlı, Prof. Dr. Elif Yılmaz
49	WHI Randomize Klinik Çalışmalarının Uzun Dönem Takibinde Menopozal Hormon Tedavisi ile Meme Kanseri İnsidansı ve Mortalitesi Arasındaki İlişki – Op. Dr. Sait Erbey, Prof. Dr. Elif Yılmaz



Başkan:

Pınar Kadiroğulları

İkinci Başkan :

Aşkı Ellibeş Kaya

Katkıda Bulunanlar (Alfabetik Sıra İle):

Aysu Yeşim Tezcan

Ayşe Gizem Yıldız

Cansın Eroğlu

Çağanay Sosyal

Elif Yılmaz

Hande Kurt Güven

Mehmet Efe Namlı

Sait Erbey

BAMBUK YAYINEVİ®

0(552) 700 02 08

www.bambuk.com.tr

info@bambuk.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 52926

Dergi- Kapak-Dizgi:

BUMERANG®
GROUP

www.bumeranggroup.com
0850 304 80 23

ISSN: 2822-5201

Bu kitabın tüm yayın hakları Bambuk Yayınevi'ne aittir. Bambuk Yayınevi'nin yazılı izni olmaksızın, bu kitabın içeriğinin bir kısmı ya da tümü hiçbir biçimde ve yolla kullanılamaz, çoğaltılamaz ya da dağıtılamaz. Kitabın içeriği, kaynakları ve kitapta kullanılan fotoğraf ve görsellerle ilgili her türlü yasal sorumluluk yazara aittir.



Değerli Meslektaşlarım,

Pelvik Taban ve Kozmetik Jinekoloji Derneği (PETKOZ) ile Menopoz ve Üreme Endokrinolojisi Derneği (MENÜDER) olarak hazırladığımız ilk ortak bültenimizde sizlerle buluşmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

Kadın sağlığı, yaşamın her döneminde farklı ihtiyaçlar ve güncel yaklaşımlar gerektiren geniş bir alandır. Menopoz ise yalnızca bir yaşam dönemi değil; kardiyovasküler sağlıktan kemik metabolizmasına, genitoüriner menopoz sendromundan cinsel sağlığa, uyku düzeninden yaşam kalitesine kadar birçok alanı etkileyen önemli bir süreçtir. Bu nedenle güncel, güvenilir ve kanıta dayalı bilginin paylaşılması her zamankinden daha büyük önem taşımaktadır.

PETKOZ olarak yıllardır kadın sağlığının farklı alanlarında yürüttüğümüz bilimsel faaliyetleri, MENÜDER'in kurulmasıyla birlikte menopoz ve üreme endokrinolojisi alanında da daha güçlü bir şekilde sürdürmeyi hedefliyoruz.

Kuruluşumuzun ardından kısa süre içerisinde gerçekleştirdiğimiz webinarlar, ilk sempozyumumuz ve yürüttüğümüz bilimsel projeler, bu alanda güçlü bir paylaşım ve dayanışma ihtiyacı olduğunu bir kez daha göstermiştir. Bu bülten de aynı vizyonun bir parçası olarak hayata geçirilmiştir.

Amacımız; güncel literatürü, klinik pratiğe yansımalarını ve uzman görüşlerini meslektaşlarımızla düzenli olarak paylaşmak, bilimsel üretimi desteklemek ve mesleki dayanışmayı güçlendirmektir. Bilginin paylaşıldıkça çoğaldığına, birlikte üretmenin ve birlikte öğrenmenin mesleğimizi daha ileriye taşıdığına inanıyoruz.

İlk sayımızın hazırlanmasına katkı sağlayan tüm meslektaşlarıma teşekkür ediyorum, bültenimizin sizler için faydalı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

Doç. Dr. Pınar Kadiroğulları
MENÜDER Başkanı
PETKOZ Yönetim Kurulu Üyesi



Değerli Meslektaşlarım,
Pelvik Taban ve Kozmetik Jinekoloji Derneği (PETKOZ) ile Menopoz ve Üreme Endokrinolojisi Derneği (MENÜDER) çatısı altında hazırlanan bültenimizde sizlerle buluşmanın heyecanını ve mutluluğunu yaşıyoruz.
Kadın sağlığı, yaşamın her döneminde farklı klinik ihtiyaçlar, değişen beklentiler ve güncel bilimsel yaklaşımlar gerektiren dinamik bir alandır. Özellikle menopoz dönemi; yalnızca over fonksiyonlarının sona erdiği fizyolojik bir süreç değil, kadının kardiyovasküler sağlığından kemik metabolizmasına, genitoüriner sistemden cinsel sağlığa, ruhsal iyilik halinden yaşam kalitesine kadar pek çok başlığı birlikte değerlendirmeyi gerektiren önemli bir yaşam evresidir. Bu nedenle menopoz yönetiminde güncel, güvenilir, kanıta dayalı ve klinik pratiğe uygulanabilir bilginin paylaşılması büyük önem taşımaktadır.

Bugün geldiğimiz noktada menopoz yaklaşımı artık yalnızca semptom tedavisiyle sınırlı değildir. Doğru hastayı belirlemek, riskleri bireysel olarak değerlendirmek, uygun tedavi seçeneklerini zamanında ve doğru şekilde planlamak modern menopoz pratiğinin temelini oluşturmaktadır. Hormon tedavisinden non-hormonal seçeneklere, genitoüriner menopoz sendromundan kardiyometabolik risklere, osteoporozdan cinsel sağlığa kadar geniş bir yelpazede güncel bilgiyi izlemek ve paylaşmak hepimiz için ortak bir sorumluluktur.

PETKOZ'un kadın sağlığının farklı alanlarında yıllardır sürdürdüğü bilimsel birikim ve üretkenlik, MENÜDER'in eklenmesi birlikte menopoz ve üreme endokrinolojisi alanında daha güçlü, daha odaklı ve daha kapsayıcı bir yapıya kavuşmuştur. Kısa süre içinde gerçekleştirdiğimiz ve gerçekleştireceğimiz bilimsel toplantılar, webinarlar, sempozyumlar ve ortak projeler, bu alanda meslektaşlarımız arasında güçlü bir bilgi paylaşımı ve dayanışma ihtiyacı olduğunu açıkça göstermiştir.

Bu bültenin amacı; güncel literatürü, klinik deneyimleri, uzman görüşlerini ve pratik uygulamaya yansıyan bilimsel verileri sizlerle düzenli olarak paylaşmaktır. Aynı zamanda genç meslektaşlarımızın bilimsel üretime katılımını desteklemek, farklı disiplinler arasında iletişimi güçlendirmek ve kadın sağlığı alanında ortak bir bilimsel hafıza oluşturmak en önemli hedeflerimiz arasındadır.

Bilginin paylaşıldıkça çoğaldığına, bilimsel üretimin birlikte daha değerli hale geldiğine ve mesleki dayanışmanın hepimizi güçlendirdiğine inanıyorum. Bu anlayışla hazırlanan bültenimizin, hem günlük pratiğinize katkı sağlamasını hem de yeni bilimsel çalışmalar için ilham verici olmasını diliyorum.

Bu sayının hazırlanmasında emeği geçen tüm hocalarıma içten teşekkürlerimi sunarım. Saygılarımla,

Prof. Dr. Sezen Bozkurt Köseoğlu
MENÜDER Yönetim Kurulu Üyesi
Bülten Editörü

WHI'DAN 30 YIL SONRA: GÜNCEL KLİNİK PERSPEKTİF

Makale Adı:
Women's Health Initiative Randomized Controlled Trials and Clinical Application

Dergi ve yılı: JAMA, 2024

Yazarlar: Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, Chlebowski RT, Anderson GL, Stefanick ML, Aragaki AK, Cauley JA, Wells GL, LaCroix AZ, Thomson CA, Neuhouser ML, Van Horn L, Kooperberg C, Howard BV, Tinker LF, Wactawski-Wende J, Shumaker SA, Prentice RL.

DOI: 10.1001/jama.2024.6542

Dr. Ayşe Gizem YILDIZ
Doç. Dr. Çağanay SOYSAL

Neden Önemli?

Kadın Sağlığı Girişimi (Women's Health Initiative-WHI), 1993'te başladığında postmenopozal kadın sağlığına ilişkin en kapsamlı randomize kontrollü çalışma programı olma iddiasıyla yola çıktı. 2002'de açıklanan ilk sonuçlar, Menopozal Hormon Tedavisi (MHT) ile ilgili algıyı yalnızca hekimler arasında değil, geniş kamuoyunda da kökten değiştirdi. Yıllar geçtikçe bu sonuçların bazılarının bağlamından koparılarak okunduğu, bazı alt grup farklılıklarının yeterince dikkate alınmadığı anlaşıldı. Manson ve ark.'nın 2024'te JAMA'da yayımladığı derleme, WHI'nin dört randomize kontrollü çalışma kolunu günümüz klinik anlayışıyla birlikte yeniden ele alıyor ve pratik mesajlarını güncelliyor.

Bu Yazının Odak Sorusu

WHI randomize kontrollü çalışmalarının bulguları, bugünkü klinik uygulamalara nasıl yansımalıdır?

Ana Mesajlar

- WHI, kronik hastalık önlenmesi amacıyla MHT kullanımını desteklememektedir; bu sınır hâlâ geçerlidir.
- Orta-şiddetli vazomotor semptomları olan genç, sağlıklı kadınlarda semptom yönetimi için risk-yarar dengesi genellikle olumludur.
- Kombine tedavinin; Konjuge Ekin Östrojenleri (CEE) + Medroksiprogesteron Asetat (MPA) meme kanseri riskini artırması ile tek başına östrojenin bu riski azaltması birbirinin tam tersidir; bu ayrım klinisyenler için kritik önemdedir.
- WHI bulguları, erken veya erken başlangıçlı menopozlu kadınlara (≤ 45 yaş) doğrudan aktarılamaz.
- Her hastanın semptom şiddeti, riski ve tercihi gözetilerek bireyselleştirilmiş karar verilmesi zorunludur.

Çalışmanın Arka Planı

WHI, 1993–1998 yılları arasında ABD'nin 40 kliniğinde 50–79 yaşlarındaki 161.808 postmenopozal kadını kapsayan bir araştırma programıdır. Randomize klinik çalışma kolu 68.132 kadını içermekte olup dört ayrı denemeye dayanmaktadır: uterusu olan kadınlarda CEE + MPA çalışması (n=16.608), daha önce histerektomi geçirmiş kadınlarda tek başına CEE çalışması (n=10.739), kalsiyum ve D vitamini takviyesi çalışması (n=36.282) ve düşük yağlı diyet değişikliği çalışması (n=48.835).

Çalışmanın başladığı dönemde gözlemsel veriler, hormon tedavisi kullanan postmenopozal kadınların koroner kalp hastalığı, osteoporotik kırık ve tüm nedenlere bağlı mortalite risklerinin daha düşük olduğunu bildiriyordu. WHI, bu ilişkilerin nedensellik içerip içermediğini randomize bir yöntemle sınamak üzere tasarlandı. Planlanan izlem süresi 9 yıldır.

Kombine Hormon Tedavisi Çalışması (CEE + MPA)

CEE + MPA çalışması, 2002 yılında planlanandan 3,3 yıl erken sonlandırıldı. Veri ve güvenlik izleme kurulu, meme kanseri riskine ilişkin kanıtların yanı sıra inme (HR 1,37; %95 GA 1,07–1,76) ve pulmoner emboli (HR 1,98; %95 GA 1,36–2,87) riskindeki artışın, kırık ve kolorektal kanser üzerindeki olası faydaların önüne geçtiğine karar verdi.

5,6 yıllık süreçte meme kanseri insidansı %24 oranında arttı; 20 yıllık takipte bu oran %28'e yükseldi. Kombine tedavinin mamografik yoğunluğu artırdığı ve anormal mamografi sıklığını yükselttiği de gözlemlendi. Kalça kırıkları ve kolorektal kanser üzerinde koruyucu etki saptandıysa da, diğer olumsuz sonuçlar bu faydaları geride bıraktı. Endometriyal kanser insidansı ise kombine tedaviyle %33 oranında anlamlı şekilde azaldı; bu bulgu progestin eklenmesinin beklenen koruyucu etkisini yansıtmaktadır.

50–59 yaş grubunda olumsuz etkiler daha sınırlıydı. Müdahale sonrası 13 yıllık izlemde kardiyovasküler risklerin başlangıç düzeylerine yaklaştığı gözlemlendi. Bilişsel sağlık açısından 65 yaş ve üzerindeki kadınlarda plaseboya kıyasla olası demans insidansında artış bildirildi (HR 2,05; %95 GA 1,21–3,48); 50–55 yaşlarında randomize edilen kadınlarda da

Çalışma bitiminden yaklaşık 7 yıl sonra yapılan değerlendirmede CEE + MPA'nın bilişsel işlevler üzerinde anlamlı etkisi gösterilemedi.

Tek Başına Östrojen Çalışması (CEE – Histerektomili Kadınlar)

Histerektomi geçmişi olan 10.739 kadını kapsayan bu çalışmada tek başına CEE, kombine tedaviden belirgin biçimde farklı bir güvenlik profili sergiledi. Birincil sonuç olan koroner kalp hastalığı riskini azaltmadı; bu nedenle çalışma 2004'te planlanandan bir yıl erken durduruldu.

Bu çalışmanın en dikkat çekici bulgusu şudur: Tek başına östrojen kullanımı, meme kanseri insidansını ve mortalitesini anlamlı biçimde azalttı; bu koruyucu etki 20 yıllık uzun dönem izlemde de sürdü. CEE + MPA kombinasyonunun meme kanseri riskini artırmasıyla tam zıt bir tablo ortaya çıkmaktadır.

50–59 yaş grubundaki kadınlarda miyokard enfarktüsü ve tüm nedenlere bağlı mortalite açısından net fayda görüldü. Bilateral ooferektomi geçirmiş bu yaş grubunda östrojen kullanımının tüm nedenlere bağlı ölüm oranını azalttığı da bildirildi. 70–79 yaş grubunda ise risk-yarar dengesi belirgin biçimde daha olumsuz döndü.

Kalsiyum ve D Vitamini Takviyesi Çalışması

36.282 kadında yürütülen bu çalışmada günlük 1000 mg kalsiyum + 400 IU D3 vitamini, genel postmenopozal popülasyonda kalça kırığı riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmadı. Ancak 60 yaş ve üzeri kadınlarda ve tedaviye yüksek uyum gösteren katılımcılarda koruyucu bir eğilim gözlemlendi. Takviyenin böbrek taşı riskini hafifçe artırdığı saptandı (HR 1,17; yıllık 10.000 kadında yaklaşık 5 ek vaka). Kardiyovasküler olaylar ve toplam mortalite üzerinde anlamlı etki gösterilemedi.

Düşük Yağlı Diyet Değişikliği Çalışması

Toplam yağ alımını %20'ye indirmeyi, meyve-sebze ve tahıl tüketimini artırmayı hedefleyen bu müdahale, 8,5 yıllık izlemde meme kanseri ve kolorektal kanser insidansını anlamlı ölçüde azaltmadı. Bununla birlikte, 20 yıllık uzun dönem takipte müdahale grubunda meme kanseri kaynaklı mortalite oranlarının %21 daha düşük olduğu gözlemlendi. Bu azalma özellikle östrojen reseptörü pozitif, progesteron reseptörü negatif tümörlerde belirgindi; bu alt tip genellikle daha olumsuz seyreden bir tümör profilidir.

Klinik ve Pratik Çıkarımlar

Kronik hastalık önlemi olarak MHT uygun değildir

Çalışma, kardiyovasküler hastalık, inme ya da demans gibi kronik durumları önleme amacıyla MHT kullanımını desteklemiyor. Bu sınır değişmedi.

Semptom yönetimi için risk-yarar dengesi yaşa göre değişir

Orta-şiddetli vazomotor semptomları olan 50-59 yaş grubundaki kadınlarda kombine tedavi veya tek başına östrojenin (uygun olgularda) yarar-zarar dengesi genellikle olumludur. Yaş ilerledikçe bu denge bozulmaktadır.

Kombine tedavi ile tek başına östrojen meme açısından taban tabana zıttır

Bu ayrımı hasta ile paylaşmak da dahil olmak üzere her klinik karar için temel bir çıkış noktası olmalıdır.

WHI bulguları erken menopoz için geçerli değildir

WHI, 50-79 yaş grubunu inceledi. Kontrendikasyon yoksa erken veya erken başlangıçlı menopozda güncel kılavuzlar, doğal menopoz yaşına dek hormon tedavisini önermektedir. WHI verilerini bu gruba aktarmak metodolojik açıdan doğru değildir.

Sınırlılıklar ve Dikkat Noktaları

- WHI yalnızca belirli formülasyonları test etti: oral CEE (0,625 mg/gün) ve MPA (2,5 mg/gün). Bugün yaygın kullanılan transdermal veya düşük doz formülasyonlara dair WHI'dan doğrudan veri yoktur.
- Başlangıçta ortalama yaş 63 olmakla birlikte, çalışma popülasyonu erken menopoz dönemini temsil etmemektedir.
- Kalsiyum çalışmasında dışarıdan ek takviye kullanımı, sonuçların yorumunu güçleştirmiştir.
- Diyet çalışmasında kontrol grubunun statin kullanım oranının daha yüksek olması diyetin kardiyovasküler etkisini değerlendirmeyi kısıtlamıştır

ÖSTRADIOL VE PROGESTERON İÇEREN MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİNİN, DİĞER ÖSTROJEN VE PROGESTİNLERLE KARŞILAŞTIRMALI DERLEMESİ

Makale Adı:

Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins.

Dergi Adı ve yılı: Gynecological Endocrinology. 2022

Yazarlar: Graham S, Archer DF, Simon JA, Ohleth KM, Bernick B.

DOI:10.1080/09513590.2022.2118254

Uz. Dr. Aysu Yeşim TEZCAN
Doç. Dr. Çağanay SOYSAL

Neden Önemli?

MHT'ye ilişkin birçok çalışma, hormon tedavisini tek bir kategori gibi ele almıştır. Oysa hangi östrojenin ve hangi progesteroni kullandığınız, klinik sonuçları anlamlı biçimde etkileyebilir. Bu sistematik derleme, oral 17 β -estradiol (E2) ile konjuge equin östrojenleri (CEE) ve mikronize progesteron (P4) ile sentetik progestinleri birden fazla klinik sonuç açısından doğrudan karşılaştıran çalışmaları kapsamlı biçimde derliyor.

Bu Yazının Odak Sorusu

Farklı östrojen ve progesteron formülasyonları, endometriyal, trombotik, kardiyovasküler, meme, bilişsel, kemik ve vazomotor sonuçlar açısından birbirinden anlamlı biçimde ayrışıyor mu?

Ana Mesajlar

- Tromboembolik risk açısından norpregnan türevi progestinler, P4 ve pregnan türevlerine kıyasla belirgin biçimde daha yüksek venöz tromboembolizm (VTE) ve iskemik inme riskiyle ilişkilidir; bu bulgu birden fazla büyük kohort çalışmasında tutarlıdır.
- Büyük Avrupa gözlemsel çalışmalarında P4 veya didrogesteron içeren kombine MHT, progestin içeren kombinasyonlara kıyasla meme kanseri riski açısından daha iyi bir profil sergiliyor; ancak bu ilişkiyi kesin olarak kanıtlayacak yüksek kaliteli randomize veri henüz yetersiz.
- Endometriyal koruma açısından yeterli dozda kullanıldığında P4, progestinlerle karşılaştırılabilir etkinlik göstermektedir.
- Lipid profili üzerinde P4 içeren MHT'nin olumsuz etkisi saptanmamış; MPA içeren kombinasyonlarda HDL-c düzeylerinde azalma gözlenmiştir.
- Bu veriler büyük ölçüde gözlemsel çalışmalardan gelmektedir; formülasyon tercihinin ilişkin öneriler kanıt düzeyinin sınırları göz önünde tutularak yorumlanmalıdır.

Yöntem ve Kapsam

Bu sistematik derleme, PubMed ve EMBASE veri tabanları başlangıçtan Şubat 2021'e kadar taranarak hazırlanmıştır. Dahil edilme kriteri şuydu: farklı östrojen veya progesteron formülasyonlarını doğrudan karşılaştıran İngilizce klinik çalışmalar (meta-analizler dahil). Toplam 76 çalışma değerlendirmeye alındı: 32 randomize kontrollü çalışma, 19 prospektif gözlemsel/girişimsel çalışma, 18 retrospektif veya kesitsel çalışma ve 4 meta-analiz.

Östrojen karşılaştırmalarında yalnızca oral E2 ile oral CEE içeren çalışmalar değerlendirildi. Progesteron karşılaştırmaları yalnızca oral rejimlerle sınırlandırıldı; transdermal P4'ün endometriyal korumada yeterli olmadığı bilindiğinden bu form analize dahil edilmedi.

Endometriyal Sonuçlar

Randomize çalışmalar, östrojenlere 200 mg P4 eklenmesinin endometriyal kalınlık, hiperplazi ve biyopsi bulgularını sentetik progestinlerle – MPA, dydrogesteron (DYD), nomegestrol asetat, klormadinon asetat – benzer düzeyde denge sağladığını göstermektedir. Postmenopozal Östrojen/Progestin Müdahaleleri Çalışması (PEPI) dahil üç randomize çalışma bu bulguyu desteklemektedir.

Endometriyal kanser riski iki büyük gözlemsel çalışmada sorgulanmış; her ikisi de güncel veya geçmiş kullanımda östrojen + P4 kombinasyonunun hormon kullanmayanlara kıyasla artmış kanser riskiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşılık östrojen + progestin kombinasyonları bu çalışmalarda artmış riskle ilişkili bulunmamıştır. Ancak her iki çalışmada da P4 dozlarının bildirilmemiş olması önemli bir metodolojik sınırlılık oluşturmakta ve bulgunun yorumunu güçleştirmektedir. Randomize veriler ise yeterli dozda P4'ün endometriyal hiperplaziyi önlediğini tutarlı biçimde desteklemektedir.

Kanama profili açısından CEE + P4 kombinasyonu, MPA içeren kombinasyona kıyasla daha az kanama günü, daha az kanama miktarı ve daha yüksek amenore oranıyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte transdermal E2 ile birlikte kullanıldığında P4'ün bazı progestinlere göre daha sık düzensiz kanamaya yol açtığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

VTE ve Trombotik Sonuçlar

Bu alanda en tutarlı bulgular progesteron seçimiyle ilgilidir. Üç büyük Avrupa kohort alışması – ESTHER, E3N ve MEVE – norpregnan türevleri içeren MHT ile belirgin VTE artışı bildirirken P4 veya pregnan türevlerinde böyle bir artış saptamamıştır.

E3N gözlemsel çalışmasından türetilen bir analiz, iskemik inme riskini de progesteron sınıfına göre inceledi: E2 + norpregnan türevleri grubunda iskemik inme riski artarken, E2 + P4, pregnan türevleri veya nortestosteron türevleri kullananlarda bu artış gözlemlenmedi.

Östrojen seçimi açısından oral E2 ile VTE riski, birçok gözlemsel çalışmada CEE'ye benzer ya da daha düşük bulunmuştur. Ancak bu ilişkiyi karşıt yönde gösteren retrospektif kohort çalışmaları da mevcuttur. Birbirine zıt sonuçların varlığı, doğrudan karşılaştırmalı randomize veri eksikliğini daha da önemli kılmaktadır.

Kardiyovasküler Sonuçlar ve Lipidler

Miyokard enfarktüsü ve iskemik inme riski açısından E2 ile CEE'yi doğrudan karşılaştıran tek bir vaka-kontrol çalışması iki formülasyon arasında anlamlı fark göstermedi. Öte yandan populasyon temelli bir kohort alışması, CEE kullanan kadınlarda yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, inme ve majör kardiyak olayların E2 kullananlara kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü bildirdi. Bu son bulgu tek bir retrospektif çalışmadan gelmekte olup daha güçlü verilerle doğrulanması gerekmektedir.

Lipid profili üzerinde birden fazla randomize çalışma tutarlı bir tablo çizdi: P4 içeren kombinasyonlarda HDL-c üzerinde olumsuz etki gözlemlenmedi. PEPI alışmasında CEE + P4 grubundaki HDL-c düzeyleri, CEE + MPA gruplarından anlamlı ölçüde daha yüksekti. Östradiol Valerat (E2V) + MPA kombinasyonunda HDL-c anlamlı biçimde azalırken E2V + P4 grubunda değişmedi.

Meme Kanseri

Bu alandaki kanıtlar en kapsamlı ve en tutarlı bulguları içermektedir. E3N gözlemsel çalışmasının çeşitli analizleri, iki meta-analiz ve birden fazla vaka-kontrol çalışması, progesterin içeren MHT'nin meme kanseri riskiyle ilişkili olduğunu gösterirken P4 veya DYD içeren MHT'de bu artışın gözlemlenmediğini ortaya koydu.

E3N kohortunda (n=80.377), transdermal östrojen ile birlikte progesterin kullanımında meme kanseri riski artmış; P4 veya DYD ile kombine kullanımda ise anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu bulgu hem genel risk analizinde hem de kullanım süresine göre yapılan değerlendirmelerde tutarlı kaldı. Östrojen + P4'ün nötr etkisi, duktal ve lobüler meme kanseri alt tipleri için ayrı ayrı yapılan analizlerde de büyük ölçüde korundu.

İki meta-analiz de bu gözlemsel bulgularla uyumlu sonuçlar verdi; P4'ün progesterinlere kıyasla daha düşük meme kanseri riskiyle ilişkili olduğu bildirildi. Bununla birlikte, yalnızca iki çalışma bu iki progesterin grubu arasında anlamlı fark göstermedi. Kanıt bütünü ağırlıklı olarak P4 ve DYD lehine yönelmektedir; ancak bu ilişkiyi kesin olarak kanıtlayacak yüksek kaliteli randomize veri eksikliği gündemdeki yerini korumaktadır.

Bilişsel Fonksiyon

Bu alandaki çalışmalar büyük ölçüde küçük örneklemlili ve metodolojik açıdan heterojendir; kesin sonuçlara ulaşmak güçtür. 36 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analiz, CEE'nin tek başına E2'ye kıyasla biliş üzerinde hafifçe daha olumsuz bir eğilim gösterdiğini bildirdi; ancak bu fark istatistiksel eşikçe ulaşmadı (p=0,1). Demans veya Alzheimer riski taşıyan kadınlarda yapılan küçük çalışmalar, E2 kullanımının verbal bellek ve beyin metabolizması açısından CEE'ye göre daha iyi sonuçlar sunabileceğini düşündürdü. P4 ile progesterinlerin bilişsel etkilerini karşılaştıran yalnızca iki küçük çalışma mevcuttur; bu tablonun klinik yorumu hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

Kemik Sağlığı

28 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, E2 içeren MHT'nin plaseboya kıyasla total kırık riskini CEE'den anlamlı ölçüde daha fazla azalttığı bildirildi. Progesterin karşılaştırmalarında ise P4 içeren MHT ile diğer progesterinler arasında kemik mineral yoğunluğu üzerinde anlamlı fark gösterilemedi. PEPI çalışması dahil birden fazla randomize kontrollü çalışma, hem P4 hem de MPA içeren kombinasyonların benzer kemik koruma sağladığını ortaya koydu.

Vazomotor Semptomlar ve Yaşam Kalitesi

Farklı östrojen formülasyonlarının vazomotor semptomlar üzerindeki etkileri büyük ölçüde benzer bulunmuştur. Vücut ağırlığı ve kompozisyonu üzerindeki sonuçlar da E2/CEE ve P4/progestin karşılaştırmalarında benzer seyirde görünmektedir. Sınırlı sayıda çalışmada P4 içeren MHT, yaşam kalitesi ve uyku sonuçları açısından progestin içeren MHT'ye kıyasla hafif bir avantaj sergiledi; ancak bu alandaki veriler henüz yeterli güce sahip değildir.

Klinik ve Pratik Çıkarımlar

Progestojen sınıfı seçimi, endometriyal korumanın çok ötesinde klinik anlam taşıyor olabilir. Mevcut kanıtlar P4 ve pregnan türevlerinin trombotik, kardiyovasküler ve meme kanseri riskleri açısından daha iyi bir profil sunabileceğine işaret ediyor; ancak bu ilişkiyi kesinleştirecek yüksek kaliteli randomize verinin henüz eksik olduğu unutulmamalıdır.

Norpregnan türevi progestinler (örn. NETA/Noretisteron Asetat), birden fazla büyük kohort çalışmasında daha yüksek VTE ve inme riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu progestojen seçiminde göz ardı edilemeyecek bir sinyal oluşturmaktadır. E2 ile CEE arasındaki farklar ise gözlemsel verilerde E2 lehine bir eğilim ortaya koysa da randomize çalışmalarla yeterince doğrulanmamıştır.

Sınırlılıklar ve Dikkat Noktaları

- Dahil edilen çalışmaların büyük çoğunluğu gözlemsel nitelikte; seçim yanlılığı ve karıştırıcı değişkenler bu verileri etkilemiş olabilir.
- Formülasyonları doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışma sayısı azdır; örneklem büyüklükleri geniş aralıkta değişmektedir.
- Gözlemsel çalışmalarda kullanılan hormona ait doz ve ürün bilgileri çoğunlukla eksiktir.
- Çalışmalar arasındaki metodolojik heterojenite nedeniyle nicel meta-analiz yapılamamıştır.
- Tarama yalnızca PubMed ve EMBASE ile sınırlı tutulmuştur.

Tablo 1. E2 ile CEE ve P4 ile Sentetik Progesteronların Endometriyal Sonuçlar Açısından Karşılaştırılması

Referans	Çalışma Tasarımı (Süre)	Popülasyon	Tedavi (Doz; n)	Bildirilen Endometriyal Sonuçlar
Ettinger ve ark. [7]	Prospektif randomize (24 hf)	45–69 yaş, uterusu olan 87 postmenopozal kadın	E2 0.5 mg (n=27) E2 1 mg (n=29) CEE 0.625 mg (n=31)	Haftalık endometriyal büyüme: 0.5 mg E2: 0.08±0.17 mm (p<.05); 1 mg E2: 0.19±0.14 mm; CEE: 0.19±0.15 mm. Plansız kanama: %15 vs %32 vs %41. Yüksek kanama skoru: %7 vs %14 vs %28
PEPI Trial [51]	Prospektif RKC (3 yıl)	45–64 yaş, uterusu olan 596 kadın	CEE + siklik MPA CEE + sürekli MPA CEE + siklik P4 CEE tek başına Plasebo	Kombine MHT ile anormal biyopsi plaseboya benzer (p=.16). CEE tek başına biyopsi artışı (p=.001). Adenokarsinom saptanmadı
Ryan & Rosner [52]	Prospektif açık etiket (9 ay)	182 postmenopozal kadın	CEE + P4 (n=89) CEE + MPA (n=93)	Amenore: %39 vs %12 (p=.001). Kanama günü: 4.3 vs 6.2 (p=.01). Akış skoru: 0.9 vs 1.4 (p<.001)
Pélissier ve ark. [53]	Randomize paralel (18 ay)	336 kadın, uterus intakt	TD E2 + P4 (n=169) TD E2 + CMA (n=167)	Hiperplazi yok. Amenore: %37.1 vs %11.9. Düzensiz kanama: %15.9 vs %7.4 (p=.03)
Jondet ve ark. [54]	Randomize (18 ay)	336 postmenopozal kadın	TD E2 + P4 TD E2 + CMA	Atrofik endometrium: %27.1 vs %19.5. Sekretuar: %62.5 vs %76.8. Polip: %2.1 vs %0
Cummings & Brizendine [55]	Prospektif randomize (8 hf)	23 postmenopozal kadın	CEE + P4 (n=13) CEE + MPA (n=10)	P4 ile kanama daha kısa ve daha hafif

Tablo 1. E2 ile CEE ve P4 ile Sentetik Progesteronların Endometrial Sonuçlar Açısından Karşılaştırılması

Referans	Çalışma Tasarımı (Süre)	Popülasyon	Tedavi (Doz; n)	Bildirilen Endometrial Sonuçlar
Di Carlo ve ark. [56]	Prospektif randomize (1 yıl)	100 postmenopozal kadın	TD E2 + MPA NOMAC DYD P4	Tüm gruplarda endometrial kalınlık artışı ($p<.05$). Gruplar arası fark yok. Düzensiz kanama P4 vs NOMAC ($p<.05$)
Allen ve ark. [43]	Prospektif kohort (1992–2000)	115.474 postmenopozal, histerektomi yapılmamış kadın	Kombine MHT: P4 (%9.0) Progesteron türevleri (%35.8) Testosteron türevleri (%54.9)	Endometrial kanser HR (güncel vs hiç): P4 2.42 (1.53–3.83); Progesteron türevleri 1.23 (0.84–1.79); Testosteron türevleri 1.09 (0.74–1.61); heterojenite $p=.02$
Zheng ve ark. [57]	Prospektif randomize (3 ay)	40–60 yaş, 96 erken postmenopozal kadın	Oral E2V + siklik P4 (n=32) Oral E2V + MPA (n=32); gün 19–30	Vajinal kanama: P4 %26.7; MPA %82.1
Fournier ve ark. [44]	Prospektif kohort (1992–2008)	65.630 postmenopozal, 40–65 yaş, histerektomi yok	Kombine MHT (oral): P4 DYD progesteron nortesteroid türevleri	Endometrial kanser HR: Her kullanımda P4 1.80 (1.38–2.34); <5 yıl P4 1.39 (0.99–1.97); >5 yıl P4 2.66 (1.87–3.77). DYD ve progesteron türevlerinde risk artışı sınırlı
Gao ve ark. [63]	Prospektif RKÇ (24 ay)	40–60 yaş, 96 erken postmenopozal kadın	Oral E2V 1 mg + siklik MPA 4 mg (n=32) Oral E2V + P4 100 mg (n=32)	24. ayda E2V/P4 ile endometrial kalınlık anlamlı arttı. ≥ 5 mm kalınlık: %29.6 vs %18.5; fark NS

Kısaltmalar

- CEE: Konjuge equin östrojenler (conjugated equine estrogens)
- CI: Güven aralığı (confidence interval)
- CMA: Klormadinon asetat (chlormadinone acetate)
- DYD: Didrogesteron (dydrogesterone)
- E2: Östradiol (estradiol)
- E2V: Östradiol valerat (estradiol valerate)
- HR: Hazard oranı (hazard ratio)
- MHT: Menopozal hormon tedavisi (menopausal hormone therapy)
- MPA: Medroksiprogesteron asetat (medroxyprogesterone acetate)
- NOMAC: Nomegestrol asetat (nomegestrol acetate)
- P4: Progesteron (progesterone)
- PEPI: Postmenopozal Östrojen/Progesterin Müdahaleleri Çalışması (The Postmenopausal Estrogen/Progesterin Interventions Study)
- RR: Göreceli risk (relative risk)
- TD: Transdermal (deri yoluyla uygulama)

Progesteron türevleri şunları içerir:

- CMA (klormadinon asetat), siproteron asetat, demegeston, medrogeston, MPA (medroksiprogesteron asetat), NOMAC (nomegestrol asetat) veya promegeston.
- 19-norsteroid türevleri şunları içerir:
- Dienogest, drospirenon, etinodiol, gestoden, levonorgestrel, noretisteron asetat veya linestrenol.

Tablo 2. Oral Estradiol (E2) ve Konjuge Equin Östrojen (CEE) Kullanımını Değerlendiren Çalışmaların Özeti

Referans	Çalışma tasarımı (süre)	Popülasyon	Tedavi (doz; örneklem büyüklüğü)	Bulgular
Lobo ve ark. (26)	Prospektif, çapraz geçişli (1 ay)	24 obez olmayan postmenopozal kadın (yaş = 54.8 ± 1.2 yıl; ≥2 yıl postmenopozal)	CEE 0.3 mg (n = 6); CEE 0.625 mg (n = 6); ES 0.6 mg (n = 6); ES 1.2 mg (n = 6); E2 1 mg (n = 6); her rejim 25 gün	Ortalama lipid düzeylerinde anlamlı değişiklik yoktur. Yalnızca 0.625 mg CEE ve 1 mg E2 ile LDL-c düzeylerinde hafif azalma saptanmıştır (p < .05). HDL-c'de anlamlı artış gözlenmemiştir.
Notelovitz ve ark. (24)	Prospektif, randomize (15 ay)	35 cerrahi menopozlu kadın	Plasebo, E2 1 mg, E2 2 mg, CEE 0.625 mg, CEE 1.25 mg; her rejim 3 ay	Trombin zamanı yalnızca 1 mg E2 ile plaseboya kıyasla anlamlıdır (p < .05). Fibrinojen aktivitesi E2 ile azalırken, plazminojen aktivitesi yalnızca CEE rejimleri ile artmıştır.
Man ve ark. (11)	Prospektif kohort	145 premenopozal ve postmenopozal kadın (30–62 yaş)	E2 2 mg/gün (n = 29); CEE 0.625 mg/gün (n = 23); E2 + NETA 2/1 mg (n = 23); Kontrol grupları	E2 ve CEE kullanıcılarında total kolesterol, LDL-c ve ApoB düzeyleri azalmış; HDL-c artmıştır. E2 ve CEE arasında lipid yanıtları benzerdir. Homosistein düzeyleri her iki tedavi ile azalmıştır.
Sweetland ve ark. (12)	Popülasyon temelli prospektif kohort (MWS)	1,058,259 postmenopozal kadın (50–64 yaş)	Güncel oral yalnız östrojen: E2 (n = 19,818), CEE (n = 60,438); Hiç kullanmayanlar	Venöz tromboembolizm riski E2 (RR = 1.45) ve CEE (RR = 1.46) için artmıştır; iki tedavi arasında anlamlı fark yoktur.

Referans	Çalışma tasarımı (süre)	Popülasyon	Tedavi (doz; örneklem büyüklüğü)	Bulgular
Smith ve ark. (2009)	Retrospektif olgu-kontrol (2003–2009)	30–79 yaş, oral MHT kullanan 384 postmenopozal kadın	Oral E2 ve Oral CEE	CEE, E2'ye kıyasla VTE riskinde artış ile ilişkiliydi (OR = 2.08, %95 GA [1.02, 4.27]). MI ve iskemik inme için anlamlı fark saptanmadı.
Blondon ve ark. (2010)	Kesitsel (2003–2010)	282 postmenopozal kadın	Oral E2, Oral CEE, MHT yok	CEE kullanımı, E2'ye kıyasla daha yüksek trombin jenerasyonu ve daha düşük total protein S düzeyleri ile ilişkiliydi.
Shufelt ve ark. (2014)	Prospektif kohort, WHI-OS (1994–2009)	41.721 postmenopozal kadın (50–79 yaş)	Oral E2; Oral CEE (0.625 mg)	E2 ile CEE arasında majör KKH ve total KVH açısından anlamlı fark saptanmadı; İnme riski E2 lehine daha düşüktü.
Tsai ve ark. (2015)	Popülasyon temelli retrospektif kohort (1998–2008)	>45 yaş, 5.489 menopozal kadın	Oral E2 Oral CEE	CEE kullanımı, E2'ye kıyasla AF, inme ve MACE riskinde artış ile ilişkiliydi.
Vinogradova ve ark. (2019)	İç içe geçmiş olgu-kontrol (1998–2017)	80.396 VTE olgusu ve 391.494 kontrol	Oral E2 Oral CEE (tekli ve kombine)	Hem tekli hem kombine kullanımda E2, CEE'ye kıyasla daha düşük VTE riski ile ilişkiliydi.
Blondon ve ark. (2016)	Retrospektif kohort (2003–2011)	50–64 yaş, 51.571 peri- ve postmenopozal kadın	Oral E2 Oral CEE	E2 ile CEE arasında insident VTE riski açısından anlamlı fark saptanmadı.

Referans	Çalışma tasarımı (süre)	Popülasyon	Tedavi (doz; örneklem büyüklüğü)	Bulgular
PEPI Yazım Grubu (1995)	Prospektif randomize kontrollü (3 yıl)	45–64 yaş, 875 postmenopozal kadın	CEE (0.625 mg) + siklik MPA (10 mg); CEE + sürekli MPA (2.5 mg); CEE + siklik P4 (200 mg); CEE tek başına; plasebo	HDL-kolesterol artışı CEE/P4 grubunda her iki CEE/MPA rejimine kıyasla anlamlı derecede daha fazlaydı. LDL-kolesterol ve trigliserid değişimleri tedavi gruplarında benzerdi. Kan basıncı üzerinde anlamlı fark saptanmadı.
Pélissier ve ark. (2001)	Randomize paralel grup (18 ay)	≤57 yaş, uterusu intakt 336 postmenopozal kadın	Transdermal E2 (1.5 mg) + siklik P4 (200 mg) Transdermal E2+CMA (10 mg)	E2/P4 ile sistolik ve diyastolik kan basıncı başlangıca göre azalırken, E2/CMA ile artış gözlemlendi (iki rejim arası p < .05).
Matthews ve ark. (2002)	Randomize kontrollü (8 hafta)	48–65 yaş, 89 kadın	Östrojen + P4 (100 mg); Östrojen + MPA (5 mg); Östrojen+testosteron; Plasebo	Stres sırasında sistolik kan basıncı reaktivitesi östrojen/P4 ile azalma eğilimi gösterirken, östrojen/MPA ile değişmedi. Diyastolik reaktivite östrojen/MPA ile arttı.
Canonico ve ark. (2007) – ESTHER	Olgu-kontrol (1996–2006)	271 VTE olgusu ve 610 kontrol	MHT içeren rejimler: P4, Pregnan Norpregnan türevleri	Güncel kullanımda VTE riski P4 için artmamışken, norpregnan türevleri ile VTE riski belirgin şekilde artmıştı (OR = 3.9, %95 GA [1.5, 10.0]).
Canonico ve ark. (2008)	Kesitsel (2006–2007)	45–70 yaş, 108 postmenopozal kadın	Transdermal E2 + P4; norpregnan türevleri; MHT yok	Trombin oluşumu ve APC direnci norpregnanlarda anlamlı derecede yüksekti. P4 ile MHT kullanmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.
Canonico ve ark. (2010) – E3N	Prospektif kohort (1990–2005)	80.308 postmenopozal kadın	Çeşitli MHT rejimleri (P4, pregnanlar, norpregnanlar, NETA)	VTE riski P4 ile artmazken, norpregnan türevleri ile anlamlı artış saptandı (HR = 1.8, %95 GA [1.2, 2.7]).

Referans	Çalışma tasarımı (süre)	Popülasyon	Tedavi (doz; örneklem büyüklüğü)	Bulgular
Olié ve ark. (2008)	Retrospektif kohort (2000–2008)	İlk VTE tanısı doğrulanmış, 45–70 yaş arası 1.023 postmenopozal kadın	Transdermal Östrojen + P4; Pregnan türevleri; Norpregnan türevleri; MHT yok	Rekürren VTE riski P4 ile artmamışken (HR = 1.0, %95 GA [0.3, 3.2]), norpregnan türevleri ile anlamlı artış saptandı (HR = 4.7, %95 GA [1.1, 20.0]).
Scarabine ve ark. (2003)	Kesitsel	25–65 yaş arası 115 sağlıklı postmenopozal kadın	Oral veya transdermal Östrojen + P4 Sentetik progestinler	Transdermal östrojen + sentetik progestinler, P4'e kıyasla daha yüksek trombin potansiyeli ve protrombin düzeyleri ile ilişkiliydi.
Canonico ve ark. (2012)	İç içe geçmiş olgu-kontrol (2009–2011)	51–62 yaş arası kadınlar (3.144 iskemik inme olgusu; 12.158 kontrol)	Güncel E2 + P4; Pregnan; Nortestosteron; Norpregnan türevleri	İskemik inme riski P4 ile artmazken (OR = 0.78, %95 GA [0.49, 1.26]), norpregnan türevleri ile anlamlı artış saptandı (OR = 2.25, %95 GA [1.05, 4.81]).
Xue ve ark. (2016)	Prospektif açık etiketli RKT (1 yıl)	Klimakterik semptomları olan 123 postmenopozal kadın	CEE + siklik P4; CEE + siklik didrogesteron	CEE/didrogesteron ile trigliseridlerde artış gözlenirken, HDL-kolesterol artışı ve LDL-kolesterol azalması her iki rejimde de saptandı. Kan basıncı üzerinde P4 lehine sınırlı etki görüldü.
Gao ve ark. (2017)	Prospektif RKT (24 ay)	40–60 yaş arası 96 erken postmenopozal kadın	Oral E2V+siklik P4 Oral E2V+ MPA	HDL-kolesterol, E2V/MPA ile azalırken E2V/P4 ile değişmedi. Trigliseridler ve kan basıncı her iki grupta anlamlı değişiklik göstermedi.
Panay ve ark. (2022)	Retrospektif kohort (2019–2021)	≥40 yaş, MHT başlanan 32.536 kadın	E2/P4 CEE/MPA	İlk VTE riski E2/P4 kullananlarda CEE/MPA'ya kıyasla daha düşüktü (HR = 0.59, %95 GA [0.38, 0.90]).

Kısaltmalar

- AF: Atriyal fibrilasyon,APC: Aktive protein C,ApoA-I: Apolipoprotein A-I
- ApoB: Apolipoprotein B,CEE: Konjuge equin östrojenler
- CHD: Koroner kalp hastalığı,CI: Güven aralığı
- CMA: Klormadinon asetat,CVD: Kardiyovasküler hastalık
- DBP: Diyastolik kan basıncı,DYD: Didrogesteron
- DVT: Derin ven trombozu,E2: Östradiol
- E2V: Östradiol valerat,E3N: Etude Epidémiologique de Femmes de l'Education Nationale Çalışması
- ES: Piperazin estron sülfat,ESTHER: Estrogen and Thrombo-embolism Risk Study
- ETP: Endojen trombin potansiyeli
- HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol,HR: Hazard oranı
- HVH: Heart and Vascular Health Study,IPTW: Tedavi olasılığının ters ağırlıklandırılması yöntemi (Inverse Probability of Treatment Weighting)
- IRR: İnsidans oranı oranı (Incidence Rate Ratio)
- LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol,MACE: Majör advers kardiyak olay
- MEVE: Menopause, Estrogen and Veins Study,MHT: Menopozal hormon tedavisi
- MI: Miyokard enfarktüsü,MPA: Medroksiprogesteron asetat
- NA: Uygulanamaz,NETA: Noretisteron asetat
- NOMAC: Nomegestrol asetat
- NS: Anlamlı değil,OR: Olasılık oranı (Odds ratio)
- P4: Progesteron,PE: Pulmoner emboli
- PEPI: Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study
- PY: Kişi-yıl (Person-year),RR: Rölatif risk
- SBP: Sistolik kan basıncı,TC: Total kolesterol
- TD: Transdermal,TG: Trombin oluşumu (Thrombin generation)
- VMS: Vazomotor semptomlar
- VTE: Venöz tromboembolizm
- WHI-OS: Women's Health Initiative Gözlemsel Çalışması
- MWS: Million Women Study

• **E2 ile CEE ve P4 ile sentetik progesteronların meme kanseri sonuçları açısından karşılaştırıldığı çalışmalar**

Referans	Çalışma tasarımı (süre)	Popülasyon	Tedavi (doz; n)	Bildirilen sonuçlar
Fournier ve ark. Tablo 3. (2008)	Prospektif kohort (1990–2005)	53.310 postmenopozal kadın	Östrojen + P4, DYD veya Diğer progesteronlar	İnvaziv meme kanseri için HR, P4 kombinasyonlarında risk genellikle düşük; sentetik progesteronlarda artmış risk
Cordina-Duverger ve ark. (2013)	Olgu-kontrol (2005–2007)	1.555 menopozal kadın	Östrojen + P4 veya Sentetik progesteronlar	Meme kanseri OR: P4 için artış yok; sentetik progesteronlarda artmış risk
Zheng ve ark. (2014)	Randomize (3 ay)	96 erken postmenopozal kadın	Oral E2V + P4 veya MPA	Meme hassasiyeti P4 grubunda daha yüksek
Fournier ve ark. (2014)	Prospektif kohort (1990–2008)	78.353 postmenopozal kadın	Güncel ve eski MHT kullanıcıları	Güncel P4/DYD kullanımıyla meme kanseri riski sınırlı; diğer progesteronlarda anlamlı artış
Asi ve ark. (2016)	Meta-analiz	3 kontrollü çalışma	Östrojen + P4 Progesteron	Meme kanseri riski P4 lehine daha düşük (RR = 0.67)
Yang ve ark. (2017)	Meta-analiz	9 gözlemsel çalışma	Çeşitli progesteronlar	P4 için risk artışı yok; MPA, LNG ve NETA için artmış risk
Zeng ve ark. (2018)	Retrospektif olgu-kontrol	40.046 kadın (>50 yaş)	CEE/MPA, sentetik kombinasyonlar, biyoeşdeğer E/P4	CEE/MPA grubunda daha düşük meme kanseri riski
Gao ve ark. (2019)	Randomize kontrollü	96 erken postmenopozal kadın	Oral E2V + MPA veya P4	12 ayda meme hassasiyeti gruplar arasında benzer
Wang ve ark. (2020)	Randomize	96 erken postmenopozal kadın	Oral E2V + P4 veya MPA	Meme ağrısı sıklığı ve şiddeti benzer
Abenhaim ve ark. (2021)	İç içe geçmiş olgu-kontrol	43.183 meme kanseri olgusu	P4 veya sentetik progesteronlar	P4 için risk artışı yok; sentetik progesteronlarda artmış risk

MENOPOZAL KADINLARDA ORAL KOMBİNE 17B-ÖSTRADIOL VE PROGESTERON KAPSÜLLERİNİN MEME ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ: RANDOMİZE KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Makale Adı:

Breast effects of oral, combined 17 β -estradiol, and progesterone capsules in menopausal women: a randomized controlled trial

Dergi adı ve yılı: Menopause. 2020

Yazarlar: Liu JH, Black DR, Larkin L, Graham S, Bernick B, Mirkin S.

DOI: 10.1097/GME.0000000000001631

**Uz. Dr. Cansin EROĞLU
Doç. Dr. Çağınay SOYSAL**

Neden Önemli?

Mamografi anormallikleri ve meme hassasiyeti, hormon tedavisinin klinisyenler ve hastalar tarafından en sık sorgulandığı güvenlik noktalarıdır. REPLENISH, FDA onaylı oral 17β-estradiol / mikronize progesteron kombinasyonunun (TX-001HR / Bijuva®) meme üzerindeki kısa dönem etkilerini doğrudan değerlendiren ilk büyük, randomize, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmasıdır.

Bu Yazının Odak Sorusu

Oral E2/P4 kombinasyonu (TX-001HR), 12 aylık kullanım sonrasında anormal mamografi insidansını ve meme ile ilgili advers olayları plaseboya kıyasla anlamlı biçimde artırıyor mu?

Ana Mesajlar

- 12 aylık kullanım sonunda anormal mamografi (BI-RADS 3 veya 4) oranları tüm E2/P4 dozlarında (%1,7–%3,7) plasebo (%3,1) ile karşılaştırılabilir düzeyde kaldı.
- Meme hassasiyeti E2/P4 kullanan kadınların %2,4–%10,8'inde görüldü; bu oran önceki çalışmalarda östrojen + progestin için bildirilen oranların büyük bölümünün altındaydı.
- E2/P4 tedavisini bırakan kadınların yalnızca %1,6'sı birincil neden olarak meme hassasiyetini gösterdi.
- Bulgular progesteron içeren biyoeşdeğer kombine MHT'nin, sentetik progestin içeren kombinasyonlara kıyasla daha iyi meme tolerabilitesine sahip olabileceğini desteklemektedir; ancak 12 aylık takip uzun dönem güvenliği değerlendirmek için yeterli değildir.

Çalışma Tasarımı

REPLENISH, ABD'nin 117 merkezinde yürütülen, 12 aylık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmasıdır. Orta-şiddetli vazomotor semptomları olan 40–65 yaş, VKİ ≤34 kg/m², uterusu olan postmenopozal kadınlar beş gruba 1:1:1:1 oranında randomize edildi: 1 mg E2/100 mg P4, 0,5 mg E2/100 mg P4, 0,5 mg E2/50 mg P4, 0,25 mg E2/50 mg P4 ve plasebo. Çalışmanın birincil güvenlik sonlanımı endometriyal hiperplazi insidansiydı; meme muayenesi ve mamografi ek güvenlik sonlanımları arasında yer aldı. Katılımcıların taramada BI-RADS 1 veya 2 mamografisi olması şartı arandı.

Mamografi Bulguları

Toplam 1.831 kadına tarama mamografisi, 1.340 kadına çalışma sonu mamografisi yapıldı. Taramada mamografilerin %99,5'i normal (BI-RADS 1 veya 2) bulundu. 12 aylık tedavinin ardından çalışma sonu mamografilerinin %96,4'ü normal kalmaya devam etti.

Anormal mamografi oranları E2/P4 gruplarında %1,7–%3,7 arasındaydı; plasebo grubunda bu oran %3,1 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Karşılaştırmalı bağlam: WHI çalışmasında CEE + MPA alan kadınlarda 1. yıl anormal mamografi oranı %9,4, plaseboda ise %5,4 idi. REPLENISH'te gözlemlenen oranlar belirgin biçimde daha düşük kalmaktadır.

Meme Kanseri

E2/P4 alan 1.684 kadından 6'sında (%0,36) çalışma süresince invazif meme kanseri tanısı konuldu. Plasebo grubunda meme kanseri bildirilmedi. Gözlemlenen bu oran, WHI plasebo kolunda bildirilen invazif meme kanseri insidansı (%0,33) ve PEPI çalışmasındaki plasebo oranıyla (%0,6) karşılaştırılabilir düzeydedir.

Meme Hassasiyeti ve Tolerabilite

Meme hassasiyeti aktif tedavi gruplarında %2,4 ile %10,8 arasında gözlemlendi; plaseboda ise %0,7 idi. En yüksek insidans en yüksek dozda (1 mg E2/100 mg P4) görüldü; ancak diğer dozlar arasında açık bir doz bağımlı ilişki yoktu.

Vakaların büyük bölümü hafif (%75) ya da orta (%23) şiddetliydi. Olguların %52'si tedavinin ilk 28 gününde başladı ve %77'si kendiliğinden geriledi. Tedaviyi bırakan kadınların yalnızca %1,6'sı birincil neden olarak meme hassasiyetini gösterdi; bu oran WISDOM çalışmasında bildirilen %13'ün belirgin biçimde altındadır.

Klinik ve Pratik Çıkarımlar

Oral E2/P4 kombinasyonu 12 aylık kullanımda anormal mamografi riskini artırmadı; bu profil progestin içeren kombine MHT verilerinden daha elverişli görünmektedir. Meme hassasiyeti insidansı iyi tolere edildi; bırakma oranının düşük olması klinik uyum açısından önemli bir sinyal sunmaktadır. Bu bulgular, P4 içeren kombine MHT'nin meme açısından daha iyi tolerabilite sunabileceğini klinik olarak doğrulamaktadır.

Sınırlılıklar ve Dikkat Noktaları

- Mamografik meme yoğunluğundaki değişim önceden belirlenmiş bir sonlanım noktası değildi; bu konuda çalışmadan sonuç çıkarmak mümkün değildir.
- En fazla 12 aylık takip süresi uzun dönem meme güvenliğini değerlendirmek için yeterli değildir.
- Plasebo grubundaki meme kanseri vakası yokluğu istatistiksel karşılaştırmayı kısıtlamaktadır.
- Çalışma VKİ ≤ 34 olan kadınlarla sınırlıdır; sonuçların daha geniş popülasyona genelleştirilmesi dikkatli yapılmalıdır.

MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ İLE MEME KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ: POPÜLASYON TEMELLİ BİR KOHORT ÇALIŞMASI

Makale Adı:

**Relationship between menopausal hormone therapy and breastcancer:
A nation wide population-based cohort study**

Dergi ve Yılı: International Journal of Gynecology&Obstetrics, 2024

Yazar: Jin-SungYuk

**Op. Dr. Hande Kurt Güven
Prof. Dr. Elif Yılmaz**

Neden Önemli?

Menopozal hormon tedavisi, vazomotor semptomlar ve menopozla ilişkili yakınmaların yönetiminde yaygın olarak kullanılan etkili bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, klinik pratikte sıklıkla tek ve homojen bir yapı olarak ele alınmasına karşın, farklı hormon rejimlerinin risk profilleri anlamlı farklılıklar gösterebilmektedir. Bu bağlamda, postmenopozal kadınlarda menopozal hormon tedavisinin genel olarak meme kanseri riski ile ilişkisi ve güncel klinik kullanımda yer alan farklı östrojen-progestojen kombinasyonları arasında bu riskin değişkenlik gösterip göstermediği sorusu akla gelmektedir. Tedavi rejimlerinin risk profillerinin ortaya konulması, klinik karar verme süreci açısından kritik önem taşımaktadır.

Ana Mesajlar

1. Menopozal hormon tedavi (MHT) rejimlerinin tamamı tek tip risk taşımamaktadır; genel MHT kullanımı meme kanseri riski ile ilişkili bulunsa da (HR 1.22, %95 GA 1.15–1.30), bu ilişki tüm preparat ve kombinasyonlarda görülmemiştir.
2. Tibolon, yalnız östrojen tedavileri ve hekim tarafından ayrı reçetelenen östrojen + progestojen rejimleri (CEPP) anlamlı risk artışı göstermemiştir.
3. Buna karşılık östrojen ve progesteron içeren bazı hazır preparatlar (CEPM), özellikle estradiol hemihidrat/drospirenon (EH/DRSP) (HR 1.51, %95 GA 1.38–1.66), estradiol hemihidrat/norethisteron asetat (EH/NETA) (HR 1.66, %95 GA 1.34–2.06), estradiol hemihidrat/didrogesteron (EH/DYD) (HR 1.37, %95 GA 1.12–1.68) ve estradiol valerat/siproteron asetat (EV/CPA) (HR 1.74, %95 GA 1.54–1.96), daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur.
4. Kullanım süresi uzadıkça risk artma eğilimi göstermiş; özellikle belirli kombinasyonlarda uzun süreli kullanım daha riskli görülmüştür.

Çalışmanın Arka Planı

2002 yılında yayımlanan Women's Health Initiative (WHI) çalışması, konjuge equine östrojenlerinin (CEE) medroksiprogesteron asetat (MPA) ile birlikte kullanımının meme kanseri riskini artırdığını bildirmiştir. Bu bulgular, menopozal hormon tedavisi konusunda önemli endişelere yol açmıştır. Sonraki yıllarda CEE + MPA dışında birçok preparat kullanılmaya başlanmış olsa da, bu yeni ajanların meme kanseri riski üzerindeki etkilerini değerlendiren geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalar oldukça sınırlı ve çelişkilidir. Özellikle progestojen tipine göre riskin değişebileceğine işaret eden önceki gözlemsel veriler doğrultusunda, bu çalışma güncel preparatların geniş bir ulusal veri tabanında yeniden değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Çalışmanın Tasarımı

Araştırma, Kore Sağlık Sigortası İnceleme ve Değerlendirme Hizmeti (Health Insurance Review & Assessment Service, HIRA) veri tabanına dayalı retrospektif, ulusal, popülasyon temelli bir kohort çalışmasıdır. Çalışmaya 2011-2014 yılları arasında menopoz (ICD-10: N95.1) tanısı ile bir sağlık kuruluşuna ilk kez başvuran 40 yaş ve üzeri postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir. MHT grubu, en az 6 ay aynı hormon tedavisi kullanan kadınlardan; kontrol grubu ise aynı dönemde menopoz tanısıyla başvurmuş ancak MHT kullanmamış kadınlardan oluşturulmuştur. Gruplar 1:1 eğilim skoru eşleştirmesi (propensity score matching) ile eşleştirilmiş ve 31 Aralık 2020 tarihine kadar izlenmiştir. Medyan izlem süresi yaklaşık 7.9 yıldır. Son analizde her grupta 153 736 kadın, toplamda 307 472 katılımcı yer almıştır. Hem MHT hem de non-MHT gruplarında aşağıdaki kriterleri karşılayan kadınlar çalışma dışı bırakılmıştır:

1. Çalışmaya ilk katılım tarihinden önceki 180 gün içinde herhangi bir kanser tanısı bulunanlar,
2. Çalışmaya ilk katılım tarihinden önceki 180 gün içinde meme kanseri veya karsinoma insitu tanısı olanlar,
3. İki veya daha fazla menopozal hormonu eş zamanlı veya ardışık olarak kullananlar.

Çalışmanın Değişkenleri

Yaş, sosyoekonomik durum ve ikamet edilen bölgeye ilişkin bilgiler sağlık sigortası kayıtları aracılığıyla elde edilmiştir. Kullanılan sağlık sigortası türü “medicalaid” olarak kayıtlı olan kadınlar düşük sosyoekonomik düzeye sahip olarak kabul edilmiştir. Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) skorları, çalışma başlangıcından 1 yıl öncesi ile çalışmaya katılım tarihi arasındaki dönem için ICD-10 kodları kullanılarak hesaplanmıştır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, uterin miyom ve endometriozis tanıları, ilgili ICD-10 kodlarının en az üç kez doğrulanması durumunda var kabul edilmiştir. Önceki histerektomi ve adneksiyal cerrahi öyküsü ise cerrahi işlem kodları kullanılarak belirlenmiştir.

Katılımcı Özellikleri ve Hormon Kullanım Profili

Tablo 1. Eşleştirme Sonrası Çalışma Popülasyonunun Temel Özellikleri

Özellik	Non-MHT (n=153,736)	MHT (n=153,736)	P Değeri
Yaş, medyan	51 (48–54)	50 (48–53)	<0.001
Takip süresi, yıl, medyan	7.9 (6.8–8.9)	8.0 (6.9–8.9)	<0.001
Sosyoekonomik düzey Mid- to high Low	97.3% 2.7%	97.3% 2.7%	276
Charlson Komorbidite İndeksi 0 1 ≥2	70.9% 17.9% 11.2%	70.5% 18.4% 11.2%	2
Hipertansiyon	225%	229%	5
Diabetes mellitus	114%	116%	34
Dislipidemi	276%	284%	<0.001
Uterin miyom	158%	155%	7

Tablo 2- MHT alan grubun kullanım süresi

Kullanım süresi	n (%)
<3 yıl	99,438 (64.7)
3-5.9 yıl	32,653 (21.2)
≥6 yıl	21,645 (14.1)
Toplam	153,736 (100)

Eşleştirme sonrası tüm kohortun medyan yaşı 51 yıl olarak bildirilmiştir. MHT grubunda hormon kullanım süresinin medyanı 22 aydır. Kullanıcıların büyük kısmı tedaviyi 3 yıldan kısa süre kullanmıştır (%64.7); bir kısmı 3-5.9 yıl (%21.2) ve azınlığı 6 yıl veya daha uzun (%14.1) süre kullanmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilen MHT Rejimleri

- Tibolon
- Konjuge Equine Östrojen (CEE)
- Estradiol Valerat (EV)
- Estradiol Hemihidrat (EH)
- Medroksiprogesteron Asetat (MPA)
- Mikronize Progesteron (MP)
- Didrogesteron (DYD)
- Transdermal Östrojen (TE)
- Estradiol Hemihidrat/Drospirenon (EH/DRSP)
- Estradiol Hemihidrat/Didrogesteron (EH/DYD)
- Estradiol Hemihidrat/Noretisteron Asetat (EH/NETA)
- Estradiol Valerat/Siproteron Asetat (EV/CPA)
- Estradiol Valerat/Medroksiprogesteron Asetat (EV/MPA)
- Estradiol Valerat/Noretisteron Asetat (EV/NETA)

Alt Grup Analizinde Gruplandırılmış MHT Rejimleri:

- Tibolon
- CEPM (tek tablet içinde östrojen ve progestojen içeren sabit kombinasyon preparatları)
 - EH/DRSP
 - EH/DYD
 - EH/NETA
 - EV/NETA
 - EV/CPA
 - EV/MPA
- CEPP (hekim tarafından ayrı reçetelenen östrojen ve progestojen rejimleri)
 - CEE ilave olarak DYD veya MPA veya MP
 - EV ilave olarak DYD veya MPA veya MP
 - EH ilave olarak DYD veya MPA veya MP
- Yalnız Östrojen
- Transdermal Östrojen

Meme Kanseri Riski ve Hormon Rejimlerine Göre Risk Farklılıkları

Tablo 3- Postmenopozal hormon tedavisine göre meme kanseri riski: Hazard oranları

MHT Türü	HR (95% GA)
Toplam MHT	1.22 (1.15–1.30)
Tibolon	0.97 (0.90–1.06)
Yalnız östrojen	1.03 (0.88–1.20)
CEE	0.83 (0.52–1.34)
EV	1.05 (0.89–1.23)
EH	1.14 (0.37–3.53)
Transdermal östrojen	-----
CEPP	0.92 (0.57–1.51)
CEE/MP	0.22 (0.03-1.58)
CEE/MPA	2.01 (0.5-8.02)
CEE/DYD	-----
EV/MP	0.79 (0.3-2.11)
EV/MPA	2.07 (0.98-4.34)
EV/DYD	-----
EH/MP	0.76 (0.19-3.05)
EH/MPA	-----
EH/DYD	-----
CEPM	1.57 (1.46–1.69)
EH/DRSP	1.51 (1.38–1.66)
EH/NETA	1.66 (1.34–2.06)
EH/DYD	1.37 (1.12–1.68)
EV/CPA	1.74 (1.54–1.96)
EV/MPA	1.53 (0.95–2.46)
EV/NETA	1.77 (0.57–5.5)

Zaman bağımlı kovaryat (time-dependent covariate) içeren Cox regresyon analizinde, genel olarak MHT kullanımı meme kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur (HR 1.22; %95 GA 1.15–1.30).

Tablo-3 de yer alan alt grup analizi incelendiğinde EH/DRSP (HR 1.51, %95 GA 1.38–1.66), EH/NETA (HR 1.66, %95 GA 1.34–2.06), EH/DYD (HR 1.37, %95 GA 1.12–1.68) ve EV/CPA (HR 1.74, %95 GA 1.54–1.96) kullanımının MHT almayan grupla karşılaştırıldığında meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Progesteron Bileşeni Neden Önemli Görünüyor?

Bu çalışmada CEE, EV ve EH gibi tek başına östrojen kullanımının meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (HR 1.03; %95 GA 0.88–1.20). Literatürde ise bu konuda çelişkili bulgular yer almaktadır. Örneğin British Million Women Study’de yalnız CEE kullanımının meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilirken, Women’s Health Initiative çalışmasında böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Oral progesteron bileşenlerine göre meme kanseri riski incelendiğinde, mikronize progesteron içeren rejimlerde belirgin bir risk artışı saptanmamıştır. Buna karşılık DRSP, NETA, DYD, CPA ve MPA gibi diğer progesteronların kullanımında risk artışı yönünde eğilim gözlenmiştir. Bu bulgular, progesteron tipinin risk farklılaşmasında önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Kullanım Süresi ile Risk Arasındaki İlişki

Tablo 4- Postmenopozal hormon kullanım süresine göre meme kanseri riski

MHT kullanım süresi	Erken dönem HR (95% GA)	Geç dönem HR (95% GA)
<3 yıl	1.73 (1.49–2.01)	1.11 (1.03–1.20)
3–5.9 yıl	2.25 (1.93–2.62)	1.74 (1.52–2.00)
≥6 yıl	1.87 (1.54–2.26)	2.24 (1.58–3.16)

Tablo 5-MHT kullanan kadınlarda menopozal hormon türüne göre kullanım süresi ve MHT bileşenlerinin analizi

MHT Türü	<3 yıl HR (95% GA)	P Değeri	≥6 yıl HR (95% GA)	P Değeri
MHT almayan	1		1	
Tibolon	0.98 (0.88-1.1)	777	1.3 (0.74-2.32)	365
Yalnız Östrojen	0.96 (0.77-1.19)	0.691	1.41 (0.83-2.39)	0.207
CEE	0.8 (0.45-1.41)	0.44	-----	-----
EV	1.02 (0.81-1.28)	0.885	1.4 (0.81-2.42)	0.233
EH	0.43 (0.06-3.08)	0.403	77.69 (10.93-552.51)	<0.001
Transdermal Östrojen	-----	-----	-----	-----
CEPP	1.01 (0.6-1.71)	0.972	3.03 (0.43-21.53)	0.268
CEE/MP	0.28 (0.04-1.99)	0.204	-----	-----
CEE/MPA	2.18 (0.64-8.7)	0.272	-----	-----
CEE/DYD	-----	-----	-----	-----
EV/MP	1.15 (0.43-3.06)	0.782	-----	-----
EV/MPA	2.53 (1.21-5.32)	0.014	-----	-----
EV/DYD	-----	-----	-----	-----
EH/MP	-----	-----	55.67 (7.83-395.89)	<0.001
EH/MPA	-----	-----	-----	-----
EH/DYD	-----	-----	-----	-----
CEPM	1.29 (1.17-1.43)	<0.001	3.01 (2.45-3.70)	<0.001
EH/DRSP	1.26 (1.11-1.44)	<0.001	4.31 (2.7-6.86)	<0.001
EH/NETA	0.84 (0.58-1.22)	0.363	8.27 (4.56-15)	<0.001
EH/DYD	1.21 (0.9-1.62)	0.2	1.04 (0.39-2.78)	0.935
EV/CPA	1.53 (1.3-1.81)	<0.001	2.67 (1.74-4.08)	<0.001
EV/MPA	1.58 (0.93-2.66)	0.091	-----	-----
EV/NETA	0.64 (0.09-4.52)	0.651	-----	-----

Kullanım süresi ayrıca analiz edilmiş ve riskin zamanla değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Özellikle altı yıl ve üzeri kullanımda ise riskte belirgin bir artış izlenirken, sabit kombinasyonlu CEPM grubunda, 6 yıl ve üzeri kullanım için HR 3.01 bulunmuştur. Benzer şekilde EH/DRSP, EH/NETA ve EV/CPA gibi bazı spesifik kombinasyonlarda da risk artışı daha belirgin hale gelmiştir.

Tartışmanın Ana Yorumu

Özellikle DRSP ve meme kanseri ilişkisini postmenopozal kadınlarda inceleyen öncü bir çalışma olması çalışmanın güçlü yanlarından biri olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışma, 40–60 yaş arası kadınlarda EH/DRSP kullanımının meme kanseri riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstererek bu ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma olup, riskin yaşla birlikte arttığı görülmüştür. EH'nin tek başına risk artışı göstermemesi nedeniyle, risk artışında DRSP'nin daha belirleyici olabileceği ileri sürülmektedir.

Literatür verileri aksine, bu çalışmada DYD kullanımının meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Mevcut çalışmanın sonuçları ile önceki çalışmalar arasındaki farklılık, DYD doz ve uygulama şemalarındaki heterojeniteden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada EH/DYD için hem sürekli hem de ardışık tedavi yöntemleri birlikte değerlendirilmiş ve DYD dozları da 5 mg ile 10 mg arasında değişkenlik göstermiştir (HR 1,37; %95 GA 1,12–1,68).

Mikronize progesteron içeren rejimlerde ise belirgin artış saptanmamıştır, ancak kullanım süresinin görece kısa olması nedeniyle uzun dönem etkiler hakkında kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

Farklı ülkelerdeki araştırmalar aksini gösterse de, bu çalışmada tibolon kullanımı ile meme kanseri riski arasında bir ilişki saptanmamış, özellikle 6 yıldan uzun süre tibolon kullanan kadınlarda risk artışı gözlenmemiştir (HR 0,97; %95 GA 0,90–1,06). Bu farklılıklar, ülkeler arası kullanım paternleri, doz farklılıkları ve ücretsiz mamografi tarama programlarına erişim gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca Güney Kore'de tibolon kullanımının yaygın olması (%47) da sonuçlardaki farklılığa katkıda bulunmuş olabilir.

MHT'yi 6 yıldan uzun süre kullanan grupta farklı bir eğilim gözlenmiştir. Yaklaşık 8 yıllık takip süresi boyunca, bu grupta meme kanseri riskinin daha kısa süreli kullanım gruplarına kıyasla arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte, bu sonucun yalnızca uzun süreli kullanıcıların dahil edildiği seçilmiş bir popülasyona dayanması ve maksimum takip süresinin 10 yıl ile sınırlı olması sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, uzun süreli MHT kullanımının meme kanseri riski üzerindeki etkisini daha net ortaya koyabilmek için daha uzun takip sürelerine sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

Klinik ve Pratik Çıkarımlar

Menopozal hormon tedavisinin değerlendirilmesi, kullanım durumundan bağımsız olarak, uygulanan rejimin özellikleri temelinde yapılmalıdır. Tedavi planlanırken, semptom kontrolünün yanı sıra, kullanılan progestojen tipi, östrojen ile kombinasyonu ve öngörülen tedavi süresi de dikkate alınmalıdır. Bu çalışmada tibolon, yalnızca östrojen kullanımı ve bazı kombinasyonların görece nötr bir risk profili sergilediği izlenirken; EH/DRSP, EH/NETA, EH/DYD ve EV/CPA içeren rejimlerde daha temkinli bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Güçlü Yönler

Çalışmanın en güçlü yanı, çok büyük örnekleme sahip olmasıdır. 300 bini aşan katılımcı sayısı, ulusal sigorta veritabanı kullanımı ve uzun izlem süresi avantaj sağlamaktadır. Ayrıca zamana bağlı kovaryat (time-dependent covariate) kullanımı ve eğilim skoru eşleştirmesi (propensity score matching) gibi ileri istatistiksel yöntemlerle çalışılmış ve böylece bias etkili şekilde azaltılmıştır. Kore’de 40 yaş üzeri kadınlara düzenli mamografi yapılması da tarama farklılığına bağlı sapmayı azaltan bir unsur olarak sunulmuştur. Bunun yanında EH/DRSP ve EV/CPA gibi önceki literatürde daha az incelenmiş preparatları değerlendirmesi de çalışmayı değerli kılmaktadır.

Sınırlılıklar ve Dikkat Noktaları

1. Bu çalışma gözlemsel bir kohort çalışmasıdır; dolayısıyla nedensellik değil, ilişki gösterir.
2. Kullanılan veri tabanı yapısı nedeniyle vücut kitle indeksi, parite, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite gibi potansiyel karıştırıcı değişkenler analizlere dahil edilememiştir.
3. Bazı hormon rejimlerinin sınırlı sayıda kullanılmış olması, bu gruplara ait risk tahminlerinin güvenilirliğini azaltmış olabilir.
4. Meme kanseri tanısı ICD-10 kodları kullanılarak tanımlanmış olup, sistematik doğrulama avantajına rağmen olası kodlama hataları tamamen dışlanamaz.
5. Orantısız hazard varsayımının süreye dayalı analizlerde karşılanmaması nedeniyle, sonuçlar zaman aralıkları temelinde sunulmuş; bu durum özellikle uzun süreli kullanım bulgularının temkinli yorumlanmasını gerektirmektedir.

PERİMENOPOZDA VE MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİNDE PROGESTERON, PROGESTİNLER VE ENDOMETRİUM

Makale Adı:

**Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and
in menopausal hormone therapy**

Dergi Adı ve Yılı: Climacteric 2018

Yazar: Gompel A.

DOI: 10.1080/13697137.2018.1446932

**Dr.Mehmet Efe Namlı
Prof.Dr.Elif Yılmaz**

Arka Plan ve Klinik Problem

Literatürde postmenopozal dönemde karşılanmamış östrojen kullanımının endometriumda doza bağlı proliferasyon oluşturduğu ve bunun hiperplazi ile endometrium kanseri riskini artırdığı vurgulanmaktadır. Endometrium kanseri riskini artıran faktörler içerisinde obezite özellikle öne çıkmaktadır. Ayrıca diyabet, hipertansiyon ve aile öyküsü de risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Menopozal hormon tedavisinin ise (MHT), risk faktörü ya da koruyucu faktör olabilmesi kullanılan rejim ile ilgilidir. Önemli bir diğer koruyucu faktör ise kombine oral kontraseptif (OKS) kullanımı olup, OKS'lerin kullanım süresi uzadıkça artan bir şekilde endometriyal kanser riskini azalttığı ve kullanım bırakıldıktan sonra bile 30 yıla kadar devam eden kalıcı bir etkisi olduğu bilinmektedir.

1978-2013 yılları arasında dünya genelinde pre ve postmenopozal endometrium kanseri görülme sıklığını incelemek amacıyla yapılan bir çalışma, birçok ülkede artış olduğunu ancak bu artışın ülkeden ülkeye farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. İncelenen popülasyonların yaklaşık yarısında (%26-43) oranların arttığı saptanmış olup, bu artışın ağırlıklı olarak daha önceden oranların düşük olduğu Asya ve Güney Afrika'da olması dikkat çekici olmuştur. Artış Japonya, Filipinler, Belarus, Singapur, Kosta Rika ve Yeni Zelanda'da daha belirgin iken, en yüksek oranların ABD'li beyaz kadınlarda ve Slovakya'da (19/100.000), en düşük oranların ise Avrupa, İsviçre, Fransa, Avusturya, Hollanda, İrlanda ve İzlanda'da (10-12/10.000) olduğu saptanmıştır. Fransa, Hollanda, Danimarka, Norveç ve Çek Cumhuriyeti gibi bazı ülkelerde ise oranın menopoz sonrası kadınlarda değişmezken, premenopozda azaldığı belirlenmiştir. Araştırmanın en önemli noktalarından birisi son 20 yılda menopozal hormon tedavisi (MHT) kullanımının belirgin şekilde azalmasına rağmen, Batı dünyasında endometrial kanser sıklığının bu durumdan etkilenmemiş olmasıdır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde doğurganlığın azalması ve obezite sıklığının artması artışın, yaygın oral kontrasepsif ve levonorgestrel salgılayan rahim içi cihazın (LNG-IUD) kullanımının güçlü koruyucu etkisi ise premenopozal dönemdeki azalmanın nedenlerini oluşturmaktadır.

Çalışmalar östrojenin endometrium üzerindeki proliferatif etkisinin doza ve süreye bağlı olduğunu göstermektedir. Sentetik progestinlerin göreceli potansiyellerini ve farklı doz ve tipteki östrojenlerin endometriyum üzerindeki etkilerini ayrıntılı olarak inceleyen ilk yazarlardan biri Whitehead ve ekibi, endometriumda hem histolojik yapıyı hem de biyokimyasal belirteçleri detaylı şekilde incelemiş ve endometrium üzerindeki potensi en güçlüden en zayıfa doğru normetiltestosteron türevleri, medroksiprogesteron asetat (MPA), didrogesteron ve mikronize progesteron (MP) olarak sıralamışlardır. Ekip, östrojenin ayda 21 gün ya da daha uzun verildiği durumlarda, endometrial koruma amacıyla progesteronun 10–14 gün uygulanmasının zorunlu olduğu ayrıca dozun, kullanılan progesteronun potensiyeliyle uyumlu biçimde ayarlanması gerektiğini de belirtmektedir.

Literatürde endometrial hiperplazi ve hatta iyi diferansiye endometrial adenokarsinom tedavisinde progestinlerin faydalı etkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tek başına (karşılanmamış) östrojen kullanımının, endometriumda hiperplazi ve kanser riskini artırdığı bilgisi uzun zamandır bilinmekte olup, 1940'lı yıllarda yapılan çalışmalarda, anovulatuvar kadınlarda farklı hiperplazi tiplerinden endometrial kansere ilerleyişin, noretisteron kullanımıyla engellenebildiği gösterilmiştir.

Endometrium güvenliği açısından temel referanslardan biri PEPI çalışmasıdır. Bu çalışmada uterusu olan 596 postmenopozal kadın, plasebo; CEE tek başına (0,625 mg); CEE + MPA (ardışık 10 mg veya siklik 2,5 mg); ya da MP ardışık 200 mg/gün kollarına randomize edilip 3 yıl izlenmiştir. CEE'nin tek başına kullanımında hiperplazi oranı 1. yılda %20, 3. yılda %62 olarak bildirilmiş, MP ve MPA'nın endometrium korumasında eşdeğer olduğu saptanmıştır. Daha az hasta sayısıyla yapılmış olan bir başka randomize çalışmada Sadece östrojen kullanımında riskin östrojen dozu ve kullanım süresine bağlı olduğunu ve düşük doz östrojen kullanıldığında, MPA dozunun azaltılmasının endometrium için yeterli korumayı sağladığını göstermiştir.

Literatürde başlangıçta MHT'nin daha çok ardışık verildiği; ancak sürekli lekelenme gibi kanama sorunları nedeniyle sürekli kombine rejimlerin zamanla ön plana geçtiği ve ardışık rejimlerden daha iyi endometrial koruma sağladığı gösterilmiştir. Ardışık rejimde risk artışının progestinin dozu ve süresine bağlı olduğu ve risk artışının MHT kullanımı uzadıkça belirginleşip, kesildikten sonra 10 yıldan uzun süre devam ettiği bildirilmektedir.

Randomize kontrollü WHI çalışması sonuçlarına göre, ortalama yaşı 63 olan ve %30'u obez kadınlardan oluşan çalışma grubunda, CEE 0,625 mg + MPA 2,5 mg sürekli kombine rejimin endometrium kanseri artışıyla ilişkili olmadığını bulunmuştur.

Obezite risk faktörü göz önüne alındığında, "Million Women Study" bulguları da özellikle dikkat çekicidir. Bu çalışmada obez olmayan kadınlarda ardışık hormon tedavisinin endometrium kanseri riskini artırdığı ancak obez kadınlarda tablonun tersine döndüğü; bu grupta hem ardışık tedavi, hem de özellikle sürekli kombine tedavinin, daha düşük endometrium kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum, obez kadınlarda yağ dokusundan kaynaklanan östrojenik etkinin endometrium üzerinde zaten bir uyarı oluşturduğunu, progestojenin ise bu etkiyi dengeleyerek koruyucu bir katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, obez postmenopozal kadınlarda dışarıdan östrojen verilmese bile endometriumun korunması açısından progestojenin olası rolü göz önünde bulundurulmalıdır.

Menopozal Geçiş Döneminde Levonorgestrel Salgılayan RİA'nın Yeri
Levonorgestrel salan RİA (LNG-IUD)'ın endometriumda güçlü progestojenik etkiye sahip olduğu; hatta düşük riskli endometrium kanserinde regresyon yaptığını bildirilen çalışmalar mevcuttur. Menopozal geçiş dönemi anormal siklus düzeni, anovulasyon ve endometrial distrofilerle seyredebilir. Dolayısıyla bu dönemde progestinler ile endometriumu korumak önemlidir. Bu dönemde oral kontraseptifler kardiyovasküler riskler nedeniyle uygun olmayabileceği için menopoz geçiş döneminin evresine ve hormonal dalgalanmalara bağlı olarak, antigonadotropik etkili sistemik bir progestin ya da LNG-IUD uygun seçenekler olabilir.

Literatürde menopozal geçiş döneminde LNG-IUD'ın tek başına ya da östrojen ile kombine kullanımına dair pek çok veri bulunmakta olmasına karşın meme kanseri riski ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda artış saptamazken, Finlandiya verisinde küçük bir artış bildirildiği ve riskin kombine MHT düzeyine yakın olabileceği belirtilmiştir. Riskin premenopozal dönemde arttığını ancak menopoz sonrası bu artışın görülmediğini öne süren bir çalışma da bulunmaktadır.

Menopoz sonrası LNG-IUD'nin ne kadar süre kullanılabilceği de literatürde henüz netlik kazanmamış olan bir başka durumdur.

Mikronize Progesteron ve Endometrium Kanseri Riski

Literatürde östrojen ve MP ile tedavi edilen kadınlarda endometrial hiperplazi sıklığını inceleyen pek çok gözlemsel ve randomize çalışmalar bulunmaktadır. Whitehead ve arkadaşları, sürekli verilen 1.25 mg konjuge östrojen (CE) ile birlikte, ayda 10 gün uygulanan üç farklı oral micronized progesterone (MP) dozunun (17 hasta:300 mg/gün, 18 hasta:200 mg/gün, 15 hasta:100 mg/gün) etkisini inceledikleri araştırmalarında, endometrial proliferasyon ve çeşitli biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinin doza bağımlı olduğu, oral MP'nin östrojenin endometrium üzerindeki etkilerine karşı koruyucu olduğu ve optimal dozun 300 mg/gün olduğu sonucuna varmışlardır. Ancak bu çalışmada kullanılan östrojen dozunun (1.25 mg CE) oldukça yüksek ve MP kullanım süresinin ise suboptimal olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Yakın zamanda Climacteric dergisinde yayınlanan ve postmenopozal tedavide kullanılan progesteronun endometrium üzerine etkisini inceleyen sekizi randomize kontrollü olmak üzere toplam on yedi çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, European Medicines Agency (EMA) kriterlerine göre değerlendirilen endometrial biyopsilerde hiperplaziye dair kanıt bulunmadığı belirtilmiştir.

Benzer şekilde 6 ay süresince yürütülen ve 101 kadının dahil edildiği bir çalışmada, ortalama 25 gün boyunca transdermal östradiol (E2 1,5 mg/gün) + MP (100 mg/gün) ya da 25 gün transdermal östradiol (E2 3 mg/gün) + 16-25. günler MP (100 mg/gün) verilen kadınların tedavi sonunda yapılan biyopsi sonuçları %61 İnaktif (mitoz yok), %23 Hafif aktif (çok nadir mitoz), %8 Parsiyel sekretuar endometrium, %4 Yetersiz doku ve %4 Subatrofi olarak saptanmış, hiçbir hastada hiperplazi izlenmemiştir.

Düzenli olarak transdermal estradiol 1.5 mg/gün (ayda 21-25 gün) ve MP 200 mg/gün (ayda 10-14 gün) kombinasyonu kullanan 157 kadının endometriyal biyopsi ve/veya histeroskopi bulgularını inceleyen 5 yıllık bir prospektif çalışmada MP'nin 10 gün boyunca günde 300 mg kullanımına kıyasla her siklusta 14 gün boyunca günde 200 mg kullanımının subatrofik endometrium ile birlikte kanama riskini azaltmada daha etkili olduğu saptanmıştır.

PEPI çalışması, MP'nin etkisini inceleyen ilk randomize kontrollü çalışma olup sonrasında daha uzun takip süreli ancak küçük ölçekli pek çok RCT yapılmıştır. Çalışmaların genel sonucu MP ile tedavi edilen kadınlarda endometriyal histolojinin çoğunlukla atrofik/ hipotrofik olduğu ve kanama sıklığının, tek başına östrojen kullanım süresi ile progesteron kullanım süresi arasındaki dengeye bağlı olduğudur.

Uterusu intakt erken postmenopozal dönemdeki 336 kadının dahil edildiği bir Fransız çalışmasında, hastalara 18 ay süreyle 28 günlük siklusların 24 günü boyunca standart doz perkütan estradiol (günde 1.5 mg) ve randomizasyon ile siklusun 11. gününden 24. gününe kadar oral yol ile ya klormadinon asetat (CMA; günde 10 mg tek doz) ya da MP (günde 200 mg tek doz) verilmiştir. MP kullanılan grupta kadınların yaklaşık üçte birinde 6. ayda neredeyse tamamında 18. ayda amenore görülmüş aynı oran CMA grubunda %12'de kalmıştır. Yazarlar, MP kullanımının vajinal kanamayı azaltmada ve endometrial korumada daha efektif olduğu sonucuna varmışlardır.

MP oral ya da vajinal etkinliğin araştırmak amacıyla toplam 100 hasta ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada hastalar 4 gruba ayrılmış ve transdermal estradiol günde 50 mg dozunda uygulanmış, MP ise her 28 günlük siklusun 14.-25. günlerinde; oral ya da vajinal yol ile 100 veya 200 mg verilmiştir. Gruplar arasında endometriyal kalınlık açısından anlamlı fark saptanmamış ancak kanama açısından vajinal uygulamanın daha fazla düzenli kanama epizodu, daha az lekelenme ve daha yüksek tedavi uyumu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Oral mikronize progesteron (MP) ve endometrial histoloji üzerine başlıca çalışmalar

İlk yazar	Çalışma tipi ve süresi	Östrojen rejimi	Progesteron rejimi	Endometrial histoloji
Lane ²¹	Gözlemsel, 3 ay	Sürekli <u>1.25</u> mg CE	MP 100 mg (n = 17), veya MP 200 mg (n = 18), veya MP 300 mg (n = 15) × ayda 10 gün	En iyi koruma 300 mg ile sağlandı, etki doza bağımlıydı
Gillet ²³	Gözlemsel, 6 ay	Sürekli <u>1.5</u> mg E2 (n = 98) veya takvim ayı başına 25 gün boyunca E2 3 mg (n = 3)	MP 100 mg, 21-25 gün (n = 98) veya 300 mg (16.-25. gün)	%61 sessiz, %23 hafif aktif, %8 sekretuar endometrium; yetersiz doku (%4), subatrofi (%4). Hiperplazi yok
Moyer ²⁴	Gözlemsel, 5 yıl	Ayda 21-25 gün boyunca <u>1.5</u> mg E2 (n = 157)	200 mg/gün, 10-14 gün/siklus veya 300 mg/gün, 10 gün	Sekansiyel MP 14 gün/siklus: kadınların %80'inde amenore ve subatrofik endometrium. Hiperplazi yok
PEPI çalışması ⁶	RKÇ, 3 yıl	Plasebo (n = 116) veya CE (n = 45)	Sürekli MPA <u>2.5</u> mg, veya ayda 12 gün boyunca MPA 10 mg (n = 112), veya sürekli MPA (n = 119), veya ayda 12 gün boyunca MP 200 mg (n = 114)	CE ile 33 basit hiperplazi ve atipi ile 14 olgu; sekansiyel MPA ile 4 basit ve 2 kompleks olgu; MP ile 5 basit ve atipi ile 1 olgu; plasebo ile 1 basit olgu
Jondet ²⁶	RKÇ, 18 ay	Ayda 24 gün boyunca E2 (<u>1.5</u> mg/gün)	MP 200 mg (n = 124), CMA 10 mg (n = 120)	Yetersiz: MP 72, CMA 48; atrofik: MP 13, CMA 16; proliferatif: MP 4, CMA 3; sekretuar: MP 30, CMA 63. Hiperplazi yok

PEPI: ostmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial; **RKÇ:** randomize kontrollü çalışma; **CE:** Konjuge östrojen; **E2:** Östradiol; **MPA:** Medroksiprogesteron asetat; **CMA:** Klormadion asetat.

Bu güven verici verilere rağmen, bazı epidemiyolojik çalışmalar mikronize progesteron ile endometrium kanseri riskinde potansiyel bir artış olabileceğini öne sürmektedir. Fransız E3N Cohort çalışmasının bir bölümünün de yer aldığı, Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC Study), E3N alt-kohortunda mikronize progesteronkullanan hastalarda, yalnızca 26 vaka üzerinden değerlendirildiğinde, endometrium kanseri riskinde göreceli artış bildirmiştir. Ancak çalışmanın, izlemin sadece 8 yıl olması ve MHT bilgisinin sadece çalışmanın başlangıcında kaydedilmesi gibi ciddi sınırlılıkları olduğu göz ardı edilmemelidir. Sonrasında E3N kohortuna dair daha geniş analizin yapıldığı, uterusu olan 65.630 postmenopozal kadının ortalama 10,8 yıl izlendiği çalışma sonuçları yayınlanmış ve 301 endometrium kanseri gözlenmiş ve hiç MHT kullanmayanlara kıyasla HR 1,33 olarak bildirilmiştir. Ancak bu analizde kullanılan rejim türünün özelliği (sekansiyel mi sürekli mi) ve progestojen dozu gibi kritik ayrıntıların eksik olmasının ve kadınların önemli bir kısmının zaman içinde tedaviler arasında geçiş yaparak birden fazla tedaviyi kullanmış olmasının (östradiol+mikronize progesteron, östradiol+didrogesteron, östradiol+pregnan türevleri vb.) çalışmanın gücünü ciddi şekilde zayıflattığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmada östradiol + mikronize progesteron kullananlarda gözlenen hazard oranı, yalnızca östrojen kullananlarla benzer büyüklükte iken, östradiol + didrogesteronun uzun süreli kullanımında (>5 yıl) ise anlamlı risk artışı saptanmıştır. Sadece östrojen ile östradiol + MP arasında fark bulunmaması, randomize kontrollü çalışmalar ve histolojik verilere dayanan önceki bulgularla çelişmekte olup popülasyonun bir kısmında MP ve didrogesteron kullanımına uyumun yetersiz olması ile ya da mikronize progesteronun emilim ve metabolizmasındaki bireyler arası değişkenlik ile açıklanabilir ki bu durum, kullanılan rejime, verilen östrojen dozuna ve kadının vücut kitle indeksine göre MP dozunun 200–300 mg/gün'e çıkarılması gerekebileceğini ve benzer şekilde didrogesteron için de doz ayarlamasının önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmada MP'nin oral sabit kombinasyon preparatlarının içinde yer almaması, didrogesteronun oral östradiol ile birlikte ya da tek başına kullanılmış olması, diğer progestojenlerin de ayrı ayrı veya sabit kombinasyonlar halinde, sekansiyel ya da sürekli rejimlerde reçete edilmiş olması nedeniyle endometrium kanseri gelişen kadınların hangi spesifik tedaviyi kullandığını kesin olarak belirlemek mümkün değildir.

Ek olarak takibin 1992 yılında başlamış olması nedeniyle tedavide çoğu kadının sekansiyel rejim kullanmış olması uzun dönem tedavilerin çoğunun, endometrium kanseri riskinin daha yüksek olduğu bilinen sekansiyel rejimleri içermiş olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde MP kullanan kadınlarda endometrium kalınlığını rutin olarak değerlendirmeye yönelik net bir öneri yoktur; buna karşın kırılma kanamalarının USG veya histerosonografi ile değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Stute ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde MP tedavisi sırasında endometrium kalınlığı incelenmiş oral ve vajinal standart dozlarda, MP kullananlarla diğer progestojenleri (çoğunlukla MPA) kullananlar arasında endometrium kalınlığı açısından fark bulunmamıştır. Yazarlar endometrial hiperplazi geliştiğinde öncelikle iyi huylu olduğunun doğrulanması gerektiğini sonrasında ise tedavi rejimini değiştirmenin ya da daha güçlü bir progestojene geçmenin endometrial düzensizliği tedavi etmede etkili olabileceğini belirtmişlerdir. Tüm bunlarla birlikte sekansiyel tedavi sırasında hiperplazi geliştiğinde, sürekli tedaviye geçmenin, endometriumu tekrar normal haline döndürmede etkili bir yaklaşım olabileceği de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

SONUÇ:

- Endometriyum, basit kurallara uyarak östrojenin proliferatif etkilerinden kolayca korunabilir. Dikkat edilmesi gerekenler:
 - Progestojen dozu, verilen östrojenin dozuna ve süresine göre ayarlanmalıdır.
 - Hasta progestojen kullanımının önemi hakkında detaylı olarak bilgilendirilmelidir.
 - Hastanın tedaviye uyumu düzenli olarak kontrol edilmelidir.
 - Progestojen dozu vücut kitle indeksine göre ayarlanmalıdır.
 - Sekansiyel tedavi yerine sürekli tedavi tercih edilmelidir.
- Sürekli uygulamada, belirli progesteronlar ve östrojenlerin doğru dozlarının kullanılması, endometriyal güvenliği artırır.
- Progesteronik güç değişkendir: Normetiltosteron türevleri, pregnan ve mikronize progesterona göre endometriyum üzerinde daha güçlü etkiye sahiptir.
- Mikronize progesteron ve didrogesteron, metabolizma, venöz tromboz riski ve meme kanseri riski üzerinde bazı özel faydalar sağlar; bu nedenle kombine MHT'de ilk tercih olarak kullanılmalrı önerilmektedir.
- Son büyük kohort çalışmalarının verileri, kadınların progesteron tedavisinde doz ve süreye uyum konusunda bilinçlendirilmesinin son derece önemli olduğunu göstermektedir.
- Halen net olmayan konular şunlar olup üzerlerinde önemle durulmalıdır
 - Postmenopozal kadınlarda levonorgestrel salan rahim içi sistemin (LNG-IUD) uzun dönem kullanımının endometrium üzerindeki etkisi güçlü olsa da uzun vadeli kullanım konusunda yeterli veri yoktur
 - Obez postmenopozal kadınlarda, östrojen tedavisi almasalar bile endometrium kanserini önlemek amacıyla rutin progesteron verilmesi aslında çok önemli olmasına rağmen halen sistematik olarak reçete edilmemektedir.

WHI RANDOMİZE KLİNİK ÇALIŞMALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE MENOPOZAL HORMON TEDAVİSİ İLE MEME KANSERİ İNSİDANSI VE MORTALİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Makale Adı:

**Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer
Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's
Health Initiative Randomized Clinical Trials**

Dergi Adı ve Yılı: JAMA. 2020

**Yazarlar: Rowan T. Chlebowski, Garnet L. Anderson, Aaron K. Aragaki,
JoAnn E. Manson, Marcia L. Stefanick, Kathy Pan, Wendy Barrington,
Lewis H. Kuller, Michael S. Simon, Dorothy Lane, Karen C. Johnson,
Thomas E. Rohan, Margery L. S. Gass, Jane A. Cauley, Electra D. Paskett,
Maryam Sattari, Ross L. Prentice**

**Dr. Mehmet Efe Namlı
Prof. Dr. Elif Yılmaz**

Neden Önemli?

Menopozal hormon tedavisinin (MHT) meme kanseri üzerindeki etkileri, gözlemsel çalışmalar ile randomize klinik araştırmalardan elde edilen çelişkili bulgular nedeniyle hâlâ tam olarak netleşmemiştir. Gözlemsel meta-analizler hem östrojen+progestin hem de yalnızca östrojen kullanımını yüksek meme kanseri riskiyle ilişkilendirirken, WHI randomize çalışmaları farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu uzun dönem takip çalışması, iki farklı hormon tedavisi rejiminin etkilerini 20 yılı aşkın izlem süresince değerlendirmektedir; meme kanseri insidansı ve mortalitesi üzerindeki kalıcı etkileri ortaya koyması bakımından klinik karar vermede kritik öneme sahiptir.

Bu Yazının Odak Sorusu

Daha önce histerektomi geçirmiş postmenopozal kadınlarda yalnızca Konjuge Equine Östradiol (CEE) kullanımı ile, uterusu olan kadınlarda Konjuge Equine Östrojen+ Medroksiprogesteron Asetat (MPA) kullanımının 20 yılı aşkın takip süresince meme kanseri insidansı ve meme kanserine bağlı mortalite üzerindeki uzun dönem etkileri nelerdir?

Araştırma Dizaynı

1993–1998 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 merkezde, daha önce meme kanseri olmayan ve başlangıç mamogramı negatif olan 50–79 yaş arası 27.347 postmenopozal kadın çalışmaya dahil edildi ve 2 plasebo kontrollü randomize klinik çalışmanın sonuçları uzun dönem (31-12-2017) takip edildi.

Metot-Müdahale

Uterusu olan 16.608 kadın çalışmanın 1. koluna, daha önce histerektomi geçirmiş olan 10.739 kadın 2. koluna dahil edildi. Uterusu olan 8.506 kadın 0.625 mg/gün CEE+2.5 mg/gün MPA, 8.102 kadın ise plasebo aldı. Histerektomi geçirmiş 5.310 kadın 0.625 mg/gün CEE, 5.429 kadın ise plasebo aldı. CEE+MPA çalışması, medyan 5,6 yıl müdahale süresinden sonra 2002'de; sadece CEE çalışması ise medyan 7,2 yıl müdahale süresinden sonra 2004'te durduruldu.

Birincil ve İkincil Sonuç: Birincil sonuç meme kanseri insidansı, ikincil sonuçlar ise meme kanserine bağlı ölümler ve meme kanseri sonrası ölümler olarak belirlendi.

Bulgular: 20 yılı aşkın medyan toplam takip sonunda, mortalite verilerinin elde edilme oranı %98 üzerindedir.

Sadece CEE kullanan histerektomili grupta:

- Plaseboyla karşılaştırıldığında meme kanseri insidansını anlamlı biçimde azaltmıştır ($P < 0,05$); azalma özellikle tedavinin 5. yılında istatistiksel anlamlılık kazanmış ve bu anlamlı etki tedavi kesildikten sonra 10 yıldan fazla süreyle devam etmiştir.
- CEE kullanımının meme kanseri üzerindeki azaltıcı etkisinin, özellikle birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olmayan ve daha önce meme biyopsisi yapılmamış olan kadınlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır.
- Meme kanserine bağlı mortalite de anlamlı ölçüde azalmış olup ($P < 0,05$); bu da çalışmanın meme kanseri mortalitesini azalttığı kanıtlanan ilk farmakolojik müdahale çalışması olma özelliği taşımasına vesile olmuştur.
- En güçlü koruyucu etkinin Östrojen reseptörü (ER)(+)/Progesteron reseptörü (PR)(-) tümörlerde olduğu ve CEE grubunda meme kanserlerinin daha sık lenf nodu negatif olarak tanı aldığı belirlenmiştir ($P = 0,05$).

Uterusu olan kadınlarda CEE+MPA kullanımı,

- Meme kanseri insidansını anlamlı biçimde artırmıştır ($P < 0,05$); bu artış tedavi kesildikten sonra 10 yıldan fazla süreyle devam etmiştir.
- CEE+MPA kullanımı, meme kanseri mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artışla ilişkilendirilememiştir ($p > 0,05$).
- CEE+MPA kullanımının daha ileri evrede meme kanseri tanısıyla ve lenf nodu tutulumu bulunan vakalarla ilişkili olduğu saptanmıştır ($P < 0,05$).

Ana Mesaj

Kadınlarda, tek başına CEE'nin randomize olarak kullanılması, meme kanseri görülme sıklığını ve meme kanserine bağlı ölüm oranını anlamlı derecede azaltırken, CEE+MPA'nın randomize olarak kullanılması, meme kanserini anlamlı olarak arttırmakta ancak meme kanserine bağlı ölüm oranı üzerinde anlamlı bir etki göstermemektedir.

GİRİŞ

Konjuge equin östrojen (CEE-at kaynaklı östrojen) 1942 yılında ABD’de klinik uygulamaya girmiştir ancak prospektif gözlemsel çalışmalardan elde edilen bulgular ile randomize klinik çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzluklar nedeniyle, menopozal hormon tedavisinin meme kanseri insidansı ve meme kanseri mortalitesi üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Kadın Sağlığı Girişimi (WHI) randomize hormon tedavisi çalışmalarından elde edilen sonuçlar, hormon tedavisinin meme kanseri riski ve sonucu üzerindeki etkilerinin karmaşık olduğunu ortaya koymuştur. Konjuge at östrojeni (CEE) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) kullanımının değerlendirildiği çalışmada, ortalama 5.6 yıl boyunca gözlemlenen artmış meme kanseri riskini ilerleyen dönemde hafif bir azalma takip etmiş olsa bile 13 yıllık kümülatif takip boyunca meme kanseri riskinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Sadece CEE kullanılan çalışmada ise müdahalenin medyan 7,2 yıllık süresi boyunca gözlenen meme kanseri riskindeki azalma, 13 yıllık kümülatif takip boyunca da devam etmiştir.

Yakın zamanda yayımlanan gözlemsel çalışmalardan elde edilen hormon tedavisi ve meme kanseri ile ilgili bulgular, özellikle yalnızca östrojen kullanımına çısından, WHI çalışmasının sonuçlarıyla çelişmektedir. Meme Kanseri Hormonal Faktörler İşbirliği Grubu tarafından yapılan bir meta-analizde, hem östrojen+progestin kullanımı hem de yalnızca östrojen kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. “Million Women Study” çalışmasında ise hem östrojen+progestin hem de yalnızca östrojen kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış meme kanseri mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, uterusu mevcut olan postmenopozal kadınlarda kombine hormon tedavisi (CEE+MPA tedavisi) ile histerektomi öyküsü olan postmenopozal kadınlarda yalnızca CEE tedavisini değerlendiren randomize çalışmaların 20 yıllık takip süresi boyunca meme kanseri insidansı ve meme kanseri mortalitesine ilişkin güncellenmiş bulgularını analiz etmektir.

METOT

Bu çalışma, "Women's Health Initiative(WHI)" kapsamında yürütülen iki paralel, plasebo kontrollü, çift kör randomize klinik çalışmanın uzun dönem takip analizidir.

Çalışma Kapsamı

ABD'nin 40 merkezinde 1993–1998 yılları arasında çalışmaya dahil edilen 27.347 postmenopozal kadın (50–79 yaş arası, başlangıç mamogramı negatif, önceden meme kanseri öyküsü olmayan, çalışmaya katılmaya onam veren) 31- Aralık-2017'ye kadar izlenmiştir. Çalışma süreci boyunca hastalara yıllık olarak mamografi ve meme muayenesi yapılmış ve katılımcılar 2005 yılına kadar 6 aylık aralıklarla ve daha sonra yıllık olarak klinik sonuçlar hakkında bilgilendirilmiştir. Meme kanserleri, tıbbi kayıt incelemesinden sonra yerel klinik merkezlerde merkezi olarak eğitilmiş hekimler tarafından doğrulanmış, Nihai değerlendirme ve kodlama, Klinik Koordinasyon Merkezi'nde gerçekleştirilmiş, ölümler, ölüm sertifikaları ve tıbbi kayıt incelemesiyle belgelenmiş ve ölüm nedeni merkezi olarak hekim hakemler tarafından belirlenmiştir. Birincil sonlanım meme kanseri insidansı, ikincil sonlanımlar ise meme kanserine bağlı ölümler ve meme kanseri sonrası herhangi bir nedene bağlı ölümlerdir. Mortalite verileri National Death Index-Ulusal Ölüm İndeksi (NDI) sorgulamaları ile desteklenmiş; katılımcıların %98'inden fazlası için eksiksiz bilgiye ulaşılmıştır. Analizlerde Cox regresyon modelleri ve time-to-event yöntemleri kullanılmıştır.

Uterusu olan 16.608 kadın; günlük 0,625 mg CEE+2,5 mg MPA (n=8.506) veya plasebo (n=8.102) alacak biçimde randomize edilmiş olup medyan müdahale süresi 5,6 yıl, daha önce histerektomi geçirmiş 10.739 kadın ise günlük 0,625 mg CEE (n=5.310) veya plasebo (n=5.429) almak üzere randomize edilmiş olup, medyan müdahale süresi 7,2 yıl olmuş, her iki çalışma da güvenlik gerekçesiyle erken sonlandırılmıştır.

Sonuçlar

Her iki çalışma için de protokolde tanımlanan yarar açısından birincil izleme sonucu koroner kalp hastalığı, zarar açısından birincil izleme sonucu ise invaziv meme kanseri olarak belirlenmiş, nedenle meme kanseri insidansı çalışmanın birincil sonuç ölçütlerinden biri olarak kabul edilmiştir. Meme kanserine bağlı ölümler ve meme kanseri tanısından sonra herhangi başka bir nedenle ölüm ise ikincil sonuçlar olarak analiz edilmiştir.

SONUÇLAR

Genel Özellikler

Çalışmanın iki koluna toplam 27 347 postmenopozal kadında dahil edilmiş, Uterusu olan kadınlar dahil edilmiştir. Günlük 0,625 mg **konjuge equine östrojen (CEE) ve 2,5 mg medroksiprogesteron asetat (MPA)** almak üzere (n=8506) veya plasebo (n=8102) olarak ve daha önceden histerektomi geçirmiş kadınlar ise yalnızca 0,625 mg/gün **CEE** almak üzere (n=5310) veya plasebo almak üzere (n=5429) randomize edilmiştir.

Her iki hormon tedavisi çalışmasında da randomizasyon grupları arasında başlangıç özellikleri dengeli bulunmuştur. Katılımcılar yaş açısından benzer olmakla birlikte, yalnızca CEE kullanılan çalışmadaki katılımcıların siyah ırka ait olma, obezite, daha önceden hormon kullanma öyküsü ve bilateral ooferektomi geçirmiş olma olasılıklarının CEE+MPA çalışmasındaki kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların kümülatif medyan takip süresinin medyanı 20.3 yıl olup 31 Aralık 2017'ye kadar devam etmiştir. Bu tarihte ölüm oranı, NDI değerlendirmesine göre %98'den fazla tamamlanmıştır. Meme kanseri insidansı için takip katılımcı onayına bağlı olduğundan, kümülatif medyan takip süresi daha kısa olup, sadece CEE çalışması için 16.2 yıl, CEE+MPA çalışması için 18,9 yıl olarak saptanmış olup, 30 Eylül 2010'dan sonra uzatılmış takip için onay veren katılımcıların kümülatif medyan takip süresi ise 20,7 yıl olarak belirlenmiştir.

YALNIZCA CEE KULLANIMI

CEE Kullanımı – Meme Kanseri İnsidansı

Histerektomili kadınlarda yalnızca CEE kullanımı, kümülatif takip süresince plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük meme kanseri insidansı ile ilişkilendirilmiştir: CEE grubunda 238 vaka (%0,30/yıl), plasebo grubunda 296 vaka (%0,37/yıl); HR 0,78 (%95 GA 0,65–0,93; P = 0,005). Bu azalma özellikle tedavinin 5. yılında istatistiksel anlamlılık kazanmış ve sonraki yıllarda devam etmiştir.

Katılımcı özelliklerine ve hormon tedavisi geçmişine göre tanımlanan on bir alt grup analizi (yaş, ırk, vücut kitle indeksi, benign meme hastalığı öyküsü, birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsü, menopoz süresi, bilateral ooferektomi öyküsü, geçmiş HRT kullanım öyküsü, menopoz ile HRT başlangıcı arasındaki süreyi içeren) ile yalnızca CEE kullanımının meme kanserini azaltıcı etkisi incelendiğinde birinci derece akrabasında meme kanseri öyküsü olmayan kadınlarda ($P=0,04$) ve daha önce meme biyopsisi yapılmamış olanlarda ($P=0,05$) bu azalmanın daha belirgin olduğu görülmüştür. Gap time (menopozdan ilk hormon kullanımına ya da randomizasyona kadar geçen süre) da dahil olmak üzere diğer alt grup analizlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

CEE Kullanımı – Meme Tümörü Özellikleri

Tümör özellikleri açısından değerlendirildiğinde, en güçlü koruyucu etkinin ER(+)/PR(-) tümörlerde olduğu saptanmıştır (HR 0,44; %95 GA 0,27–0,74). Ayrıca CEE grubunda meme kanserlerinin daha sık lenf nodu negatif olarak tanı aldığı belirlenmiştir ($P = 0,05$).

CEE Kullanımı – Meme Kanseri Mortalitesi

Yalnızca CEE kullanımı, meme kanserine bağlı mortaliteyi de anlamlı düzeyde azaltmıştır: CEE grubunda 30 ölüm (%0,031/yıl), plasebo grubunda 46 ölüm (%0,046/yıl); HR 0,60 (%95 GA 0,37–0,97; $P = 0,04$). Bu, literatürde meme kanseri mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalmayla ilişkilendirilmiş ilk farmakolojik müdahale olma özelliğini taşıması bakımından önem arz etmektedir. Rakamlar incelendiğinde, mutlak değerler açısından bu azalma sınırlı görünse de her 10.000 kişi-yıl için yaklaşık 2 daha az meme kanseri ölümü anlamına gelmekte olup, ABD'deki yaklaşık 56 milyon postmenopozal kadın göz önüne alındığında, toplum düzeyindeki potansiyel etkisinin önemli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

CEE + MPA KULLANIMI

CEE + MPA Kullanımı – Meme Kanseri İnsidansı

Uterusu olan kadınlarda CEE+MPA kullanımı, kümülatif takip süresince plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde yüksek meme kanseri insidansı ile ilişkilendirilmiştir: CEE+MPA grubunda 584 vaka (%0,45/yıl), plasebo grubunda 447 vaka (%0,36/yıl); HR 1,28 (%95 GA 1,13–1,45; P < 0,001). Bu anlamlı artış, dönem bazında tutarlı biçimde gözlenmiştir; müdahale döneminde (HR 1,26), erken müdahale sonrası dönemde (HR 1,32) ve geç müdahale sonrası dönemde (HR 1,23) sürmüştür. Kombine terapinin meme kanserini arttırıcı etkisi 6. yılda istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiş ve daha sonra da anlamlılığını korumuştur.

Katılımcı özelliklerine ve hormon tedavisi geçmişine göre tanımlanan on bir alt grup analizi (yaş, ırk, vücut kitle indeksi, benign meme hastalığı öyküsü, birinci derece akrabalarda meme kanseri öyküsü, menopoz süresi, bilateral ooforektomi öyküsü, geçmiş HRT kullanım öyküsü, menopoz ile HRT başlangıcı arasındaki süreyi içeren) ile kombine terapinin meme kanseri üzerindeki etkisi incelendiğinde, anlamlı fark görülmemiş alt kategorilerin etkisi bulunmamıştır.

CEE + MPA Kullanımı – Meme Tümörü Özellikleri

Tümör özellikleri açısından değerlendirildiğinde, CEE+MPA kullanımının daha ileri evrede meme kanseri tanısıyla (P=0,04) ve lenf nodu tutulumu bulunan vakalarla (P=0,02) ilişkili olduğu saptanmıştır.

CEE + MPA Kullanımı – Meme Kanseri Mortalitesi

Meme kanseri mortalitesi açısından değerlendirildiğinde, CEE+MPA grubunda meme kanserine bağlı 71 ölüm (%0,045/yıl), plasebo grubunda 53 ölüm (%0,035/yıl) saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR 1,35; %95 GA 0,94–1,95; P=0,11). Meme kanseri sonrası toplam mortalitenin de gruplar arasında benzer olduğu izlenmiştir (HR 1,19; %95 GA 0,97–1,47; P = 0,10).

Randomize klinik çalışmalar ile gözlemsel çalışmalar arasındaki bu farklılıklar: randomize çalışmalardaki katılımcıların gözlemsel çalışmalardaki katılımcılara kıyasla daha yaşlı olması ve menopoza giriş ile hormon tedavisi başlangıcı arasındaki süre (gap time) daha uzun olması, hormon kullanan kadınların mamografi yaptıırma konusunda daha aktif olmasının daha fazla meme kanseri tanısına yol açabilmesi ve biyolojik olarak, yalnız östrojen ile östrojen+progestinin meme kanseri üzerindeki etkilerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Preklinik ve klinik bulgular, uzun süreli östrojen yoksunluğunun ardından gelişen adaptif değişikliklerin tümörün östrojen kaynaklı apoptoza duyarlılığına yol açtığını göstermektedir. Sadece CEE çalışmasında, meme kanseri insidansındaki azalmanın gap-time süresi 5 yıl ve daha üzerinde olan hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde "Milyon Kadın alışması"nda tek başına östrojen tedavisi, menopozdan ≥ 5 yıl sonra başlandığında meme kanseri riskinde çok az artış ya da hiç artış ile ilişkilendirilmemiştir. Ayrıca sadece CEE çalışmasının güncellenmiş uzun dönem sonuçları gap-time etkisinin iyice azaldığını ortaya koymuştur. Tüm bu bulgular, gap-time dışı mekanizmaların da CEE'nin meme kanseri insidansı ve mortalitesini azaltıcı etkisi üzerinde rol oynadığını düşündürmektedir.

Gözlemsel alışmalar ile randomize çalışmalar arasındaki farklı sonuçları açıklamak için, gözlemsel çalışmaların meta-analizini yapan "Collaborative Group" yazarları, sadece östrojen kullanımı ile yürütülen randomize çalışmalarda meme kanseri azalmasının östrojene bağlı artmış meme yoğunluğunun mamografik sensitiviteyi azaltması sonucu şansa bağlı olduğunu savunmuşlardır. Bununla birlikte, CEE tek başına meme yoğunluğunu bir dereceye kadar artırsa da mamografi performansı değerlendirildiğinde CEE'nin meme kanseri tespitini olumsuz etkilemediği bilinmektedir. Ayrıca, taramada yanılma ya da gecikmenin meme kanseri mortalitesini azaltmak yerine arttırması bekleneceğinden, CEE kullanımına bağlı meme kanserine bağlı ölümlerin azalması, bu etkinin bir "tarama yanılığı" olmadığını göstermektedir.

Ek olarak, mevcut uzun dönem çalışma ile ortaya çıkan östrojene bağımlı apoptoz, CEE'nin antiproliferatif etkileri ve östrojen çekilmesinin tümörü büyümesi üzerindeki etkileri gibi biyolojik mekanizmalar, CEE tek başına kullanımının meme kanseri görülme sıklığını azaltmadaki etkisinin "şansa bağlı" olduğu hipotezini sorgulatmaktadır.

CEE+MPA kullanımına bağlı meme kanseri riskinin, tedavi ve ilaç maruziyeti sona erdikten sonra bile devam etmesi progestinin meme epitelinde kök hücre havuzunu arttırarak kalıcı ve uzun dönem risk artışına neden olması ve MPA'nın antiinflamatuvar etkilerinin östrojenin apoptoz etkisini nötralize etmesi ile açıklanabilir. Bu artmış meme kanseri riskinin, CEE+MPA tedavisi kesildikten sonra 10 yıldan daha uzun süre devam ediyor olması bu protokolün risk-fayda değerlendirmesinin detaylı olarak yapılması gerekliliğini doğurmaktadır.

Tüm bu sonuçlar doğrultusunda, hormon tedavisi başlanırken, tüm risk ve faydalar göz önünde bulundurulmalı, karar hasta ile ortaklaşa alınmalı, risk-fayda dengesi; yaş, menopoz üzerinden geçen süre (gap-time), geçirilmiş ooferektomi ve/veya histerektomi öyküsü gibi durumlar değerlendirilerek belirlenmelidir.

Bu çalışmanın, randomize, çift kör dizaynı, geniş bir popülasyon içermesi, mamografi taraması yaparak çalışmaya başlanmış olması ve sonrasında protokol gereği yıllık mamografi zorunluluğu, meme kanseri tanılarının merkezi olarak doğrulanmış olması, takiplerin uzun dönem yapılmış olması ve meme kanseri mortalite verilerinin Ulusal lm İndeksi verileri ile desteklenmiş olması güçlü yönlerini oluşturmaktadır.

Araştırmanın Sınırlılıkları

- Meme kanseri mortalitesine ilişkin analizler protokolda önceden tanımlanmamıştır
- Her alışma yalnızca tek bir doz, uygulama yolu ve ilaç formülasyonunu değerlendirmiştir; sonuçların diğer MHT preparatlarına genellenmesi sınırlıdır.
- Müdahale döneminde katılımcıların %54' yalnızca CEE kullanımını, %42'si ise CEE+MPA kullanımını bırakmıştır; bu durum etki büyüklüğünü muhtemelen olduğundan düşük tahmin ettirmektedir.
- Meme kanseri nksne ilişkin veriler mevcut değildir.
- Gap-time analizleri yapılmış olsa da, sayı yetersizdir; bu nedenle CEE tek başına kullanımının ooforektomi sonrası, menopoz başlangıcında veya her ikisinde başlatılmasının meme kanseri görülme sıklığı ve mortalitesi ile ilişkisi yeterince incelenememiştir.
- Müdahale sonrası takip için onam veren katılımcıların daha geniş ve ağırlıklı olarak beyaz bireylerden oluştuğu gözlemlenmiş; olası seçim yanlılığı ters olasılık ağırlıklandırmasıyla giderilmeye çalışılmış ancak bu bias tam olarak ortadan kaldırılamamıştır.

SONUÇ

Bu iki randomize çalışmanın uzun dönem takibi sonucunda:

- CEE tek başına kullanımının
 - Meme kanseri görülme sıklığında anlamlı azalma ve
 - Meme kanserine bağlı ölümdede anlamlı azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır.
- CEE + MPA kullanımının
 - Meme kanseri görülme sıklığında anlamlı artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır
 - Meme kanserine bağlı ölümdede ise anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.