

# Jinekolojik Kanserli Hastalarda Hormon Replasman Tedavisi

## HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS

Cihan KABUKÇU\*, Bülent BERKER\*\*, İlkkan DÜNDER\*\*\*

\* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\*\* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

### Özet

Jinekolojik kanserli hastalar, tedaviyi takiben genellikle östrojen eksikliğine maruz kalır. Tedavi prosedürleri veya doğal menopoza sonucunda ortaya çıkan bu durum, çeşitli semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Neoplastik hastalıklarda HRT kullanımı kabul edilmiş olmasına rağmen, yine de hormon sensitif neoplazmlarda HRT kullanımına şüphe ile yaklaşılmaktadır. HRT öncesinde kar ve zarar analizi yapıp, hastalar bireysel değerlendirilmelidir. Jinekolojik malignansi öyküsü olan hastalarda HRT'nin kullanımı literatür dahilinde incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hormon replasman tedavisi, Jinekolojik kanser

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:293-297

### Summary

With the treatment of genital tract cancer, women are often left in an estrogen-deficient state, and may experience a series of symptoms due to lack of hormones. The need for an estrogen-progestogen substitution because of these symptoms is a frequent problem in post-cancer patients. Although administering hormone therapy in most of the neoplastic human disease has been accepted universally, many physicians are still hesitant in giving HRT to these patients, for the fear that hormones may stimulate neoplastic growth. The aim of this paper is to review the current knowledge about the administration of hormone replacement therapy following treatment of gynecological cancer.

**Key Words:** Hormone replacement therapy, Gynecological cancer

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:293-297

Jinekolojik kanserli hastalar, tedaviyi takiben genellikle östrojen eksikliğine maruz kalır. Tedavi prosedürleri veya doğal menopoza sonucunda ortaya çıkan bu durum, çeşitli semptomların ortaya çıkmasına neden olur. Genel popülasyonda olduğu gibi, kanser tedavisi alan hastalarda da ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve osteoporoz gelişim riski vardır. Sıcak basması, terleme, uykusuzluk, depresyon, yorgunluk ve ürogenital atrofi menopoza giren kadınlarda sıklıkla karşılaşılan semptomlardır. Hormon replasman tedavisi (HRT), kardiyovasküler ve osteoporozla ilgili hastalıkları azaltmakla birlikte bahsedilen bu semptomları da ortadan kaldırarak, hastaların hayat kalitesini artırır.

Neoplastik hastalıklarda HRT kullanımı kabul edilmiş olmasına rağmen, yine de hormon sensitif neoplazmlarda HRT kullanımına şüphe ile yaklaşılmaktadır. HRT öncesinde kar ve zarar analizi yapıp, her hasta bireysel değerlendirilmelidir.

### Endometriyum Kanseri

Endometriyumun adenokanseri en sık karşılaşılan jinekolojik malignansidir (1). Genel kanser sıralamasında meme, barsak ve akciğer kanserini takip ederek 4. sırada

yer alır. Endometriyum kanserli olgular genellikle 50-59 yaşları arasındadır. Vakaların %25'i menopoza öncesinde izlenirken, %5'i de 40 yaşından önce görülür (2). Vakaların çoğu endometriyum ve myometriyuma sınırlı olan Evre I'de görülür. Myometrial invazyon arttıkça surviv oranları azalmaktadır. Endometriyum kanseri için iki patolojik tip tanımlanmıştır (3). Tip I'de anovulasyon, obesite, polikistik over hastalığı (PCOD) gibi hiperöstrojenik durum söz konusudur. Bu grup, endometriyum kanserli kadınların çoğunluğunu oluşturur ve daha iyi prognoza sahiptir. Tip II, daha yaşlı kadınlarda izlenir, hiperöstrojenizm söz konusu değildir, hastalık atrofik zeminde gelişir ve kötü prognoza sahiptir.

Östrojenler endometriyumda proliferasyona neden olarak, endometriyum kanser riskini artırır. ABD'de 1960 ve 1970'lerin başında östrojen replasman tedavisinin yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak takip eden yıllarda, endometriyum kanserli olgularda artış gözlemlendi (4). 30 çalışmanın incelendiği meta-analizde, östrojen kullanımıyla birlikte endometriyum kanser gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada karşılanmamış östrojen kullananlarda, kullanmayanlara göre rölatif risk 2,3'tür. Östrojen kullanım süresi uzadıkça risk artar. Bir yıldan az süre

ile kullananlarda relatif risk 1,4 iken on yıldan uzun süreli kullanımlarda relatif risk 9,5'e kadar yükselir (5). Bu meta-analizde yer alan 7 çalışmada, östrojenle birlikte progesteron da kullanılmıştır ve bu grupta ortalama relatif risk 0.8 olarak belirtilmiştir. 10 günden daha az süre ile progesteron kullananlarda daha yüksek endometriyum kanser riski bulunmasına rağmen, 10 günden daha fazla progesteron kullananlarda relatif risk 0.9 bulunmuştur (6). Başka bir çalışmada ise östrojen ve progesteronun birlikte kullanımının endometriyum kanser riskini 1,49 kat artırdığı bildirilmiştir. Kombine tedavi ile endometriyum kanserinde minimal bir artış olsa da, sadece östrojen kullanımıyla karşılaştırıldığında bu artış çok daha düşüktür (7).

Östrojen-progesteron tedavisi kullanırken endometriyum karsinomu gelişen hastalar erken evreye, düşük grade'e ve daha iyi prognoza sahiptirler. Progesteronlar, endometriyumda epithelial DNA sentezini azaltır, östrojenin neden olduğu proliferasyonu, sekreteruar endometriyuma çevirir ve endometrial hiperplaziyi engeller. Bu yüzden endometrial hiperplazi ve karsinoma gelişimini engellemek için östrojen replasman tedavisine progesteronlar eklenmelidir (6,7,8). Bugün için, histerektomi yapılmamış hastalarda standart tedavi östrojen ve progesteronun birlikte kullanılmasıdır.

Endometriyumun adenokanseri "östrojen bağımlı tümör" olarak kabul edilir. Standart tedavisi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve cerrahi evrelemedir. Bugün için, ooferektomize edilmiş endometriyum kanserli kadınların HRT kullanımı ile ilgili çok çalışma yoktur. Dört retrospektif çalışmada endometriyum kanseri sonrası HRT kullanımı incelenmiştir (9,10,12,13).

1986'da Creasman ve ark. (9) evre I endometriyum kanserli 221 hastanın retrospektif analizini yayınlamıştır. 221 hastanın 47'si östrojen replasman tedavisi alırken, 174 hastaya tedavi verilmemiştir. Kırkyedi hastanın 34'ü vajinal, 7'si oral, 6'sı hem vajinal hem de oral yoldan tedavi almıştır. Östrojen kullananlar ile kullanmayanlar arasında prognostik faktörler yönünden herhangi bir fark olmamasına rağmen östrojen kullananlarda rekürrens oranı %2.1, kullanmayanlarda ise %14.9 olarak tesbit edilmiştir. Ayrıca östrojen kullananlarda daha yüksek hastalısız surviv oranları elde edilmiştir.

1990'da Lee ve ark. (10) endometriyum kanserli evre Ia ve Ib, grade 1 veya 2 olan 44 hastaya ortalama 64 ay süre ile progesteronlu veya progesteronsuz, oral konjuge östrojen vermiştir. Tedavi alan 44 hastanın hiçbirisinde rekürrens veya ölüm izlenmemiştir.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (11) 1990 yılında; endometriyum kanser öyküsü olan hastaların, normal populasyon için geçerli endikasyonların aynaları ile östrojen kullanılabilirliğini,

fakat prognostik faktörlerin göz önüne alınarak uygun hastaların seçilmesi gerektiğini bildirmiştir.

Lauritzen (12), evre I endometriyum kanseri nedeniyle opere olan ve takiben HRT kullanan 37 hastanın, 10 yıllık izlemi sonucunda surviv süresinde ve rekürrens zamanında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artış tesbit etmiştir. Endometriyum kanser operasyonu öncesinde ve sonrasında HRT kullanan 41 hastada ise surviv süresi ve rekürrens zamanında anlamlı artış tesbit edilmiştir. Evre II endometriyum kanserinde de aynı bulgular bulunmuştur. Lauritzen (12) sonuç olarak; evre I ve II endometriyum kanser olgularında HRT'nin hastalığın sonucu üzerine olumsuz etkisi olmadığını belirtmiştir.

1996'da Chapman ve arkadaşları (13) evre I ve II endometriyum kanserli 122 olguyu retrospektif olarak incelemiş, östrojen alan ve almayan grup arasında rekürrens oranlarında ve rekürrens zamanlarında herhangi bir fark bulamamıştır.

Endometriyum kanserli olguların çoğunluğu evre I ve II'dir ve uzun dönem sağkalımları %80'in üzerindedir. Eğer evre I veya II endometriyum kanserli hasta cerrahi sonrasında menopoza girerse, kardiyovasküler hastalık veya osteoporozla bağlı kırık riski 3 kat artar. HRT, artmış olan riski anlamlı olarak düşürür. Endometriyum kanserli hastalarda HRT kullanımını araştıran çalışmaların hepsinde hasta sayılarının az olması, hasta seçiminde taraflı olunması ve prospektif çalışmaların olmamasına rağmen HRT'yi destekleyen bulgular elde edilmiştir. Bugün için veriler, evre I ve II endometriyum kanser tedavisi sonrasında, östrojen eksikliğine bağlı şiddetli semptomları olan seçilmiş vakalara HRT uygulanabileceği yönündedir. Burger ve ark. (14) konuya daha çekingen yaklaşmakta; prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle sadece evre I endometriyum kanserli hastalara HRT uygulanabileceğini belirtmektedir. İleri evre endometriyum kanserleri (evre III,IV) hızlı progresyon gösterirler. Bu olgularda yüksek doz progesteron kullanımının ortalama yaşam süresini uzattığı, sekonder kanser gelişimini azalttığı ve menopozal semptomları hafiflettiği bildirilmiştir. Bu hastalara verilen yüksek doz progesterona rağmen (100-500 mg. medroksiprogesteron asetat (MPA)), menopozal yakınmaları devam edenlerde tedaviye östrojen eklenmesiyle hastalığın prognozunun değişmediği bildirilmiştir. Nonkürabl olan vakalarda, hastalar yaşam süresinin uzatılma ümidini kaybettiklerinden, hayat kalitesini artırmak için ileri evreli olgularda progesteron yanına östrojenler eklenebilir (15).

Endometriyum kanserinde hormon replasman tedavisini mutlak kontrendikasyon olarak kabul etmek, var olan veriler değerlendirildiğinde, doğru değildir. Bugüne kadar endometrial kanserli hastalarda HRT kullanımını takiben hastalığın ağırlaştığını bildiren olgu sunumu veya yayın olmamıştır (14). Yine de HRT'nin güvenliğini belirlemek

için prospektif randomize çalışmaya şiddetle ihtiyaç vardır. Bunun ötesinde; reseptör durumu, HRT ve outcome ilişkisini inceleyen çalışma da yoktur (12).

Endometriyum kanseri nedeniyle opere olmuş hastalara eğer HRT verilecekse, kombine tedavi tek seçenek olmalıdır (14,16). Uygun tedavi kontinü kullanılacak, oral konjuge östrojen veya transdermal preparata ek olarak günlük 2.5 mg. MPA rejimidir (17).

### Over Kanseri

Over kanseri ABD’de beşinci sıklıkla rastlanılan tümördür. Over kanseri için belirtilen risk faktörleri; ileri yaş, ailesel over kanser hikayesi, *BRCA 1* ve *BRCA 2* gen mutasyon varlığı ve infertilitedir. Oral kontraseptif kullanımının ve gebeliğin ise koruyucu etkisi vardır. Diyet, pudra kullanımı ve HRT gibi çevresel risk faktörleri over kanseri ile daha az ilişkilidir. HRT ile over kanser ilişkisi birçok çalışmada ele alınmış fakat çalışmalar sonucunda kesin fikir birliği oluşmamıştır. Bazı araştırmacılar HRT kullanımıyla artmış insidans bulurken, bazıları değişmeyen, bazıları da azalan insidans rapor etmiştir (17). Coughlin ve ark., (18) 15 vaka-kontrol çalışmasının meta-analizinde, over kanseri ile HRT arasında artmış risk (rölatif risk:1.1) bulamamıştır.

Over kanser tanısından sonra HRT kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Rapor edilen tek çalışma Eeles ve ark. (19) yaptığı retrospektif analizdir. 50 yaşında küçük over kanserli hastalarda HRT’nin sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Çalışma 373 hastayı kapsamaktadır. Histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye takiben 78 hastaya ortalama 4 ay sonra HRT verilmiş ve sonuçlar HRT almayan 295 hastanın sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Prognostik faktörlerde (evre, grade, histolojik tip, relaps zamanı) düzeltmeler yapıldıktan sonra HRT kullananlarda ölüm rölatif riski 0.73 bulunmuştur. Relaps rölatif riski ise 0.90 olarak rapor edilmiş. Sadece östrojen alan 32 hasta ve östrojen ve progesteron alan 38 hastanın klinik sonuçlarında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Literatürde, HRT kullanan over kanserli hastalarda, hastalığın ağırlaştığını bildiren herhangi bir rapor yoktur. Erken evre over kanserinde fertilitte koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda gelişen gebeliklerin (yüksek östrojen ve progesteron serum düzeyleri) sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (20). Germ hücreli tümörlerde de fertilitte koruyucu cerrahi sonucunda gelişen gebeliklerin sağkalım üzerine etkisi olmamaktadır (21).

Sonuç olarak; eğer over kanserli hastanın replasman tedavisine ihtiyacı varsa HRT gözardı edilmemelidir. Çünkü literatürde HRT kullanımı ile hastalığın kötüleştiği yönünde veri bulunmamaktadır. Endometrioid kanserli hastalarda, özellikle progesteron ve östrojen reseptör pozitifliği olduğunda, östrojenle birlikte progestagenlerin kullanılması daha uygun olur (14). Yakın gelecekte prospektif

geniş çalışmalar yapıldığında bu konu üzerindeki belirsizlikler ortadan kalkacaktır.

### Serviks Kanseri

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin servikste bulunması, servikal epitelin ekzojen hormonlara duyarlı olduğunu gösterir. Literatürde kısıtlı sayıda hormon replasman tedavisi ile serviks kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma vardır.

Lacey ve ark. (22) yaptığı incelemede, 124 adenokanserli, 139 skuamöz kanserli ve 307 sağlıklı (kontrol grubu) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Servikal adenokanser HRT kullanımı ile ilişkili bulunmasına rağmen (rölatif risk:2.1), skuamöz kanserin HRT ile ilişkisi tesbit edilememiştir (rölatif risk: 0.85). Aynı çalışmada, sadece östrojen kullananlarda adenokanser riski daha yüksek bulunmuştur. Wren (23), 1994 yılında yayınladığı derlemede de skuamöz kanserin östrojene duyarlı olmadığını fakat adenokanserin östrojene artmış mitotik aktivite ile cevap verdiğini belirtmiştir. Bu veriler ışığında, bazı araştırmacılar skuamöz hücreli kanserlerde HRT’nin kullanılabileceği fakat adenokanserli olgularda kullanılmaması gerektiğini söylemişlerdir (16).

Ploch (24), evre I-II serviks kanseri nedeniyle opere olan ve/veya radyoterapi gören toplam 120 olguyu incelemiş; bu grup içerisinde 80 olgu östrojen/progesteron kullanırken geriye kalan 40 olgu HRT almamıştır. Çalışmada histolojik tip belirtilmemesine rağmen 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmemiştir (%80 vs %65). Buna rağmen hormon kullanan grupta uzun-dönem radyoterapi komplikasyonlarında (rektal, vezikal, vajinal) insidansı daha düşük bulunmuştur (%17 vs 45%, p<0.01).

Bu veriler değerlendirildiğinde servikal skuamöz kanserlerde HRT kullanımının hastalığın prognozuna olumsuz etkisi olmamaktadır. HRT kullananlarda servikal adenokanser riskinin arttığı belirtilmiş olsa da (22), servikal adenokanser nedeniyle opere olan hastalarda HRT kullanımının sağkalım üzerine etkisini belirten çalışma literatürde tesbit edilmemiştir.

### Vulva Kanseri

Vulva kanseri tüm jinekolojik kanserlerin %5’ini oluşturur ve vakaların çoğunluğu postmenopozaldir. Bu neoplazm östrojen ve progesterona cevap vermez. Bunun nedeni skuamöz hücrelerin seks hormonları ile stimule olmamasıdır. HRT’nin “outcome” üzerine herhangi bir olumsuz etkisi yoktur (25).

### Vajen Kanseri

Vajen kanserleri tüm jinekolojik kanserlerin %1-2’sini oluşturur. Vajen epiteli östrojen ve progesteron reseptörü içerir ve vajen epiteli menstrual siklus boyunca

seks hormonlarına tepki verir. Fakat bu hormonların, primer veya rekürren vajinal kanser ile ilişkisini açıklayacak klinik veya deneysel veri bulunmamaktadır. HRT kullanımı ile ilgili literatürde yapılmış bir çalışma olmakla birlikte vajen kanserinde HRT kullanılabileceği yönünde görüş bildirilmiştir (23).

### Uterin Sarkom

Uterin sarkomlar son derece nadir görülen (<%1) jinekolojik kanserler olduğu için HRT kullanan hastalarda uterin sarkom gelişme insidansı ile ilgili bilgi literatürde kısıtlıdır. Bu yüzden HRT kullanımı ile artmış riski tesbit etmek, oldukça zordur. Hastanın hormonal durumu sarkomlarda sağkalım ile ilişkilidir çünkü premenopozal kadımlar postmenopozal kadımlarla karşılaştırıldığında daha yüksek sağkalım oranlarına sahiptir (10 yıllık sağkalım %50 vs %30) (25). Uterusun sarkomatöz dokusu östrojen ve progesteron reseptörlerini içerir (26).

Genital yol sarkomları nedeniyle tedavi edilen hastalarda östrojenik stimülasyonun hastanın sonucunu etkilediğine yönelik veriler sınırlıdır. Bir vaka-takdiminde; endometrial stromal sarkom nedeniyle histerektomi ve bilateral salpingoofektomiye takiben HRT kullanan bir hastada erken rekürrens bildirilmiştir (25). Bu klinik tecrübeler, sarkomların yüksek östrojen ve progesteron reseptörü içerdiğini doğrular ve HRT'ye duyarlı olduğunu gösterir.

### Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi

Daha önce gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeniyle tedavi edilen hastalarda HRT kullanımı ile ilgili yayınlanmış veri bulunmamaktadır. Gestasyonel trofoblastik neoplazi etiolojisinde östrojen ve progesteronun rol aldığına yönelik çalışma yoktur. Bu neoplazi nedeniyle tedavi gören hastaların overleri normal fonksiyonlarına devam etmekte ve normal hormon seviyelerini sağlamaktadır ve bu durum hiçbir zaman kötü prognoz ile ilişkili değildir. Gestasyonel trofoblastik hastalığı takiben gebelikler rapor edilmiştir ve bu hastalığın reaktivasyonuna neden olmamıştır. Yine bu hastalarda oral kontraseptifler kullanılabilir. Sonuç olarak gestasyonel trofoblastik neoplazi nedeniyle tedavi görmüş olanlar güvenle HRT kullanabilir (25).

### Sonuç

Jinekolojik kanser tedavisinden sonra menopoza girmiş hastalarda HRT kullanımı tartışmalı olsa da bu hastaların büyük bölümünde hormon replasman tedavisi kontrendike değildir. Özellikle vulva kanseri, vajen kanseri, servikal skuamöz kanser ve gestasyonel trofoblastik hastalık hormon tedavisinden etkilenmez. Bugün için kombine östrojen-progesteron tedavisinin endometriyum kanserinde kontrendike olduğuna dair veri bulunmamaktadır ve seçilmiş hastalara uygulanabilir. Servikal adenokanser ve uterin sarkom HRT'ye duyarlıdır bu yüzden bu kanserler,

uterin adenokanserler gibi ele alınmalıdır. Bugün için elde olan veriler incelendiğinde, over kanser tedavisinden sonra hastalara HRT uygulanması, sağkalım ve hastaliksız sağkalım sürelerini olumsuz etkilememektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar retrospektif ve hasta seçiminde taraflı olunan çalışmalardır. Jinekolojik kanserli hastalarda HRT'nin yerini belirleyebilmek için prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak; hekim jinekolojik kanserlerde HRT başlamadan önce her hastayı bireysel değerlendirmeli, konuyu hasta ve ailesi ile tartışmalı, fayda ve zararlarını anlatmalı ve sonuca göre HRT kullanımına karar vermelidir.

### KAYNAKLAR

1. Elit L. Endometrial cancer. Prevention, detection, management, and follow up. *Can Fam Physician* 2000 Apr, 46:4, 887-92.
2. Sulak PJ. Appropriate use of progestins to oppose endogenous and exogenous estrogens, *Endoc Metab North Am* 1997 June, 26:2: 399-412.
3. Ben-Baruch G, Seidman DS, Schiff, et al. Out patient endometrial sampling with the pipelle curette. *Gynecol Invest* 1994, 37:260.
4. Van Leeuwen FE, Rookus MA. The role of exogenous hormones in the epidemiology of breast, ovarian, and endometriyum cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989,25: 1961-72.
5. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995 Feb, 85:2, 304-13.
6. Voigt L, Weiss N, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991, 338: 274-7.
7. Jain MG, Rohan TE, Howe GR. Hormone replacement therapy and endometrial cancer in Ontario, Canada. *J Clin Epidemiol* 2000 Apr, 53:4, 385-91.
8. Brinton L, Hoover R. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issue. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 265-71.
9. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in patients treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986, 67: 326-30.
10. Lee R, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990, 36: 189-91.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Gynecologic Practice. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer. ACOG committee opinion no. 80. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1990.
12. Lauritzen C. Hormone replacement therapy after endometrial cancer. In: Whitehead MI, editor. *The prescriber's guide to hormone replacement therapy*. London: Parthenon Publishing, 1998: 79-82.
13. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol* 1996 175,5: 1195-200.
14. Burger CW; van Leeuwen FE; Scheele F; Kenemans P. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecological malignancy. *Maturitas* 1999 Jun, 32:2, 69-76.
15. Güner H. Jinekolojik kanserli hastalarda hormon replasman tedavisi. In: Ertüngealp E, Seyisoğlu H, editors. *Menopoz ve osteoporoz*. İstanbul: Ulusal Menopoz ve Osteoporoz Derneği, 2000:305-11.

16. Di Saia PJ. Are estrogens contraindicated in patients with gynecological cancer? *Int J Gynaec Obstet* 1991, 1: 1-7.
  17. Gadducci A, Fanucchi A, Cosio S, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and gynecological cancer. *Anticancer Res* 1997 Sep, 17:5B, 3793-8.
  18. Coughlin SS, Giustozzi AG, Smith SJ, Lee NC. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epid* 2000, 53: 367-75.
  19. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery of ovarian cancer. *BMJ* 1991, 302: 259-62.
  20. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Maggioni C. Controversial issues in the management of early ovarian epithelial cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994, 55: 47-51.
  21. Fishman DA, Schwartz PE. Current approaches to diagnosis and treatment of ovarian cancer germ cell malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994, 6:98-104.
  22. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000 Apr, 77:1, 149-54.
  23. Wren BG. Hormonal therapy following female genital tract cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1994, 4: 217-24.
  24. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987, 26: 169-77.
  25. Pecorelli S, Fallo L. Hormone replacement therapy in gynecological cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998 Jan, 27:1, 1-10.
  26. Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990, 39: 364-7.
- 
- Geliş Tarihi:** 30.01.2001
- Yazışma Adresi:** Cihan KABUKÇU  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA