

İKİZ GEBELİK SONRASI TEKRARLAYAN MEDÜLLER MEME KANSERİ

Nezih Meydan¹, Sabri Barutça¹, Hedef Özgün¹, Füsün Taşkın², Hasan Yüksel³, Şükrü Boylu¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji, Aydın, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Aydın, Türkiye

Meme kanseri nedeniyle tedavi edilen hastalarda kemoterapiye bağlı menopoz gelişimi iyi bilinen bir durumdur. Ancak menopozal durum özellikle antrasiklin alanlar ve genç bayanlarda sıklıkla geri dönüşümlüdür. Biz burada medüller meme karsinomu nedeniyle tedavi görmüş 36 yaşında bir hastada, ikiz gebelik sonrası gelişen ikincil medüller kanseri tanımladık. Sol MRM ardından başlanan CEF kemoterapisinin 3. küründen sonra adet görmeyen hasta, menopoza girdiğini düşünerek korunmayı kesmiş. Tanının 4. yılında karın şişliği nedeniyle başvurusunda ikiz gebelik saptanan hastada doğumdan sonraki 10. ayda diğer memede de kitle saptandı. Atipik medüller kanser tanısıyla sağ MRM ardından kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hasta halen hastaliksız olarak izlenmektedir. Kemoterapi gören hastaların menopozun geri dönüşümlü olabileceği konusunda uyarılmaları ve tedavi sonrası belirli aralıklarla hormonal yönden değerlendirilmeleri çok önemlidir.

RECURRENT MEDULLARY BREAST CANCER AFTER TWIN CONCEPTION

Chemotherapy-induced menopause is a well-known condition in breast cancer patients. This menopausal state is usually reversible in younger women and those who had been treated by anthracyclines. Here, we report a 36-year old woman who had a history of previous medullary breast cancer and had received adjuvant CEF regimen after which she developed a contra-lateral medullary breast cancer just following a twin conception. She was in menopausal state after the 3rd cycle of the CEF chemotherapy. Thus, she had given up using contraception. At the 4th year she admitted with abdomen distention. A twin pregnancy was diagnosed by ultrasonography. Ten months later from the birth, a contra-lateral breast cancer was diagnosed. A MRM operation was performed and adjuvant chemotherapy and radiotherapy were administered. She is under follow-up and free of malignancy at the 20th months of the diagnosis. As a conclusion, breast cancer patients and clinicians should be alert on reversible menstrual cycle changes and it is particularly important to assess the endocrine activity after treatment cessation, regularly.

Meme kanserli hastaların önemli bir bölümü premenopozal'dir. Bu hastalarda kemoterapiye bağlı menopoz gelişimi iyi bilinen bir durumdur ve özellikle genç hastalarda sıklıkla geri dönüşümlüdür (1). Bu durum istenmeyen gebeliklere neden olabileceği gibi tedavi etkinliğini de azaltabilir. Bu nedenle hastaların menstrual durumları ve menopozal semptomları dikkatle değerlendirilmeli ve korunmaları önerilmelidir. Biz burada memenin göreceli nadir ve iyi seyirli bir tümörü olan medüller karsinom nedeniyle tedavi görmüş bir hastamızda, ikiz gebeliğin hemen sonrasında karşı memede gelişen ikincil medüller kanser tanımladık.

Olgu sunumu

Sol meme ADK'da 3 cm çaplı kitle nedeniyle başvuran 36 yaşında kadın hastaya, ince iğne aspirasyon biyopsisinde malign hücreler saptanması üzerine sol modifiye radikal mastektomi (MRM) operasyonu uygulanmış. Patolojik incelemesinde atipik medüller kanser saptanan hastaya (T: 2 cm, N: 0/24, ER: -, PR: -) 6 kür adjuvant CEF kemoterapisi verilmiş. Premenopozal hasta ikinci kür kemoterapiden sonra hiç adet görmemiş. Hasta hekiminin bir daha hiç adet görmeyeceğini söylemesi üzerine rahim içi araç'ını (RIA)

çıkarttırarak korunmayı bırakmış. Son 2 yıldır düzenli kontrollerine gelmeyen hasta, tanının 4. yılında karın şişliği tanısıyla kliniğimize başvurdu. Öyküsünde 5 kez gebe kaldığı ve 3 çocuğu olduğu ve ilk adet yaşınının 14 olduğu öğrenildi. Tüm çocuklarını yaklaşık 1.5 yıl emzirdiği öğrenilen hastanın jinekolojik muayenesinde gebe olduğu saptandı. Pelvik ultrasonografisinde ise yaklaşık 5 aylık normal seyrinde ikiz gebelik saptandı. Gebelik ve doğum süresince herhangi bir sorun yaşamayan hasta sağlıklı 2 erkek çocuk doğurdu. Bu çocuklarını yaklaşık 1.5 ay emzirebilen anne gebelik nedeniyle ciddi ailevi ve maddi sorunlar yaşadı. Doğum sonrası 10. ayda sağ meme üst dış kadranda kitle saptaması üzerine tekrar polikliniğimize başvuran hastada, sağ meme üst dış kadranda hareketsiz, sert ve düzensiz konturlu, yaklaşık 2x2 cm çapında kitle saptandı. Eksizyonel biyopsi sonrası atipik medüller kanser saptanan hastaya cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle sağ MRM operasyonu uygulandı (T:2 cm, N: 2/14, ER:-, PR: +). Evreleme tetkiklerinde metastaz saptanmadı. Postoperatif dönemde docetaxel ve capecitabine kemoterapisi başlanan hastaya, 3. kür kemoterapi sonrası göğüs duvarı ve bölgesel lenfatiklere 50 Gy radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrası 3 kür daha kemoterapi verilen hasta ikinci operasyondan sonraki 20. ayda olup halen hastaliksız olarak izlenmektedir.

Tartışma

Kemoterapi uygulanan premenopozal kadınlar erken menopoz riski ile karşı karşıyadırlar. Bu durum sadece doğurganlık yitimiyle sonuçlanmaz aynı zamanda daha erken yaşlarda kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, ateş basması ve vajinal kuruluk gibi hastalık ve semptomların gelişimine neden olarak önemli sağlık sorunlarına zemin hazırlar.

Kadınlarda germ hücreleri erkeklerden farklı olarak sadece prenatal dönemde çoğalır ve doğumla birlikte kaybolmaya başlar. Kemoterapi ile oositlerin yıkımı follikül azalması yoluyla östrojen yetersizliğine neden olur. Kemoterapi sonrasında menstrual durum 3 şekilde bozulabilir. Olgun follikülerin yıkımı ile oligomenore (6 aya kadar adet düzensizliği) veya geçici menopoz (en az 6 ay adet görmeme) ile, primordial folliküllerin menstrual siklusu devam ettirecek minimum düzeyin altına inmesiyle kalıcı menopoz (bir yıldan daha fazla süren adet görmeme) ortaya çıkabilir (1).

Meme kanseri hormon duyarlı bir kanserdir ve bazı kanıtlar hormon reseptörü pozitif premenopozal kadınlarda kemoterapiye bağlı kalıcı menopozun hastalısız sağ kalıma katkısı olduğunu göstermektedir (2). Bu nedenle meme kanserinde erken menopoz, getirdiği yan etkilere karşın istenen bir durum olarak algılanmakta ve tedavi sonrası izlemde hastanın adet durumu yeterince değerlendirilmemektedir. Ancak premenopozal kadınlardaki kemoterapi etkinliğinin sadece menopozal durumdan kaynaklandığına ait görüş halen tartışmalıdır (2). Kemoterapinin gonadal fonksiyonların baskılanması dışında da ek bir katkısının olduğu görülmektedir (3). Diğer taraftan menopozal durumun ortadan kalkması aromataz inhibitörü kullanan kadınlarda tedaviyi de etkisiz hale getirir.

Meme kanseri kadınlar arasında en sık görülen kanserdir ve vakaların yaklaşık %25'ini premenopozal kadınlar oluşturur. Bu durum oldukça fazla sayıda hastanın olumsuz etkilenebileceğinin bir göstergesidir (1). Bu nedenle gonadal fonksiyonların değerlendirilmesi ve takibi diğer tümörlerden daha fazla önem arz eder.

Kanser kemoterapisine bağlı kalıcı menopoz, tedavi sırasında başlayacağı gibi birkaç yıl süren bir oligomenoreden sonrada başlayabilir. Geçici menopoz yaş ile ilgisiz ve hastaların çoğunda görülürken, kalıcı menopoz yaşla oldukça ilgilidir ve menopoza zaten yakın yaşlarda olan hastalarda çok daha sık olarak gözlenmektedir. Kemoterapiye bağlı kalıcı menopoz 40 yaş altında bayanlarda %10-50, 40 yaş üstündeki bayanlarda ise %50-90 oranında gelişir. Ancak 35 yaş altı bayanların neredeyse hepsinde ovaryen fonksiyon bir süre sonra tekrar düzelir (1;4).

Günümüzde meme kanserli hastaların tamamına yakını antrasiklin temelli rejimlerle tedavi edilmektedir. Kırk yaş altında antrasiklin içeren rejimlerle kemoterapi alan hastalarda geri dönüşümlü overyen baskılanma oranı %75 - 80 iken, CMF rejimi alanlarda bu

oran %60-70 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda sadece alkilleyici ajanların kalıcı menopoza neden olduğu gösterilmiştir. Başlıca ajanlar siklofosamid, yüksek doz cisplatin (600 mg/m² üstü) ve prokarbazindir (1;4;5). Alkilleyici ajan dışındaki ilaçlar kalıcı menopoza neden olmazlar. Başlıcaları 5-FU, methotrexate, etoposid'dir. Taksan kullanımının antasikline bağlı menapoz üzerine ek bir katkısının olmadığı gösterilmiştir (6). Kemoterapiye ek olarak tamoksifen gibi hormonal ajanlar hastaların yaklaşık yarısında adet düzensizliği veya amenoreye neden olsa da çoğunlukla geçicidir (7). Bu nedenle genç ve antrasiklin temelli rejim alan hastalarda çok daha dikkatli olmak gerekir.

Gebelik ve emzirme döneminde meme kanseri sıklığı %0.2-3.8 olarak bildirilmektedir. Gebelik ve emzirmenin uzun dönemde meme kanserinden koruyucu etkilerinin olduğu iyi bilinmesine rağmen, erken dönemlerdeki yüksek sıklığın, emzirmeye hazırlık amacıyla gerçekleşen genel ve lokal artmış hormonal aktiviteye bağlı, duktal ve alveoler proliferatif değişikliklerle ilişkisi olup olmadığı halen araştırma konusudur (8). Sebebi ne olursa olsun gebelik ve emzirme döneminde ortaya çıkan meme kanserleri genellikle daha ileri evrede tanı alır ve kötü prognostik göstergelere sahiptir. Bu durumun kanserin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına mı, yoksa bu dönemde muayene ve mamografik incelemenin güçlüğüne mi bağlı olduğu halen açık değildir. Çalışmalarda gebelik ve emzirme dönemi meme kanserleri genellikle daha büyük boyutlu ve daha yüksek grade'lidir. Lenfovasküler invazyon saptanma sıklığı daha fazla, hormon reseptörleri çoğunlukla negatif ve lenf nodu tutulumu daha belirgindir. Kötü prognostik göstergelere sahip olunması nedeniyle prognozları da gebe ve emzirme döneminde olmayanlara göre daha kötüdür (9).

Meme kanserli bir kadının tekrar çocuk doğurabilmesi için metastatik hastalığının olmadığına gösterilmesi ve özellikle yüksek riskli bayanlarda bu olasılığın göreceli olarak azaldığı 2.-3. yıla kadar beklenmesi daha uygundur. Bu nedenlerle bu dönem boyunca kontroller sırasında adet durumları dikkatle sorgulanmalı ve bazen bizim hastamızda olduğu gibi hiç adet görmeksizin overler aktif hale gelebildiğinden belirli aralıklarla FSH düzeyi takip edilmelidirler.

Memenin medüller kanseri görece nadir ve invaziv duktal karsinomdan daha iyi bir klinik gidişe sahiptir. Başlangıçta çift taraflı olma olasılığı %3-18 olarak bildirilmektedir. Hastaların yaklaşık %90'ında hormon reseptörleri negatiftir. Asenkron medüller meme kanseri son derece nadir görülür (10). Bizim hastamızda karşı memede gebelik sonrası çıkan medüller kanseri gebelik ve emzirmenin tetikleyip tetiklemediğini değerlendirmemiz oldukça güçtür. Meme kanserinin biyolojik özellikleri düşünüldüğünde 2 cm'lik bir tümörün gebelik öncesi de var olabileceği akla gelmektedir. Gebelik ve emzirmenin uzun dönem etkileri iyi bilinmekle birlikte yakın dönem kanser gelişimi üzerine katkıları konusunda bilgimiz kısıtlıdır.

Kaynaklar

1. Meistrich ML, Sellin RV, Lipshultz LI. Gonadal Dysfunc In: Devita VT, Samuel H, Rosenberg S. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005. (CD'den)
2. Collichio F, Pandya K. Amenorrhea following chemotherapy for breast cancer: effect on disease-free survival. Oncology. (Williston Park). 1994 Dec;8(12): 45-52. (PMID: 7888312)
3. Arriagada R, Le MG, Spielmann M, Mauriac L, Bonnetterre J, Namer M, Delozier T, Hill C, Tursz T. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2005 Mar; 16(3):389-96. (PMID: 15677625)
4. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I, de Haes JC, Schumacher M, Sauerbrei W. Survival analyses from the ZEB-RA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer. 2003 Aug; 39(12):1711-7. (PMID: 12888366)
5. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer. 1977 Apr; 39(4): 1403-9. (PMID: 851940)
6. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. Cancer. 2005 Aug 30; [Epub ahead of print]. (PMID: 16134178)
7. Mourits MJ, de Vries EG, Willems PH, Ten Hoor KA, Hollema H, van der Zee AG. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. Obstet Gynecol. 2001 May; 97(5 Pt 2): 855-66. (PMID: 11336777)
8. Ewan KB, Shyamala G, Ravani SA, Tang Y, Akhurst R, Wakefield L, Barcellos-Hoff MH. Latent transforming growth factor-beta activation in mammary gland: regulation by ovarian hormones affects ductal and alveolar proliferation. Am J Pathol. 2002 Jun; 160(6):2081-93. (PMID: 12057913)
9. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. Virchows Arch. 2003 Jul;443(1):44-50. Epub 2003 May 20. (PMID: 12756565)
10. Young JS, Sterchi MJ, Hopkins M. Asynchronous bilateral medullary carcinoma of the breast. South Med J. 1997 Apr; 90(4):423-5. (PMID: 9114836)

İletişim

Nezih Meydan
Tel : 2120020
E-mail : nezihmeydan@yahoo.com