

MEME KANSERLİ GEBELERİN TEDAVİSİ

Derleme

Yücel ARITAŞ*

Özet: Gebelik sırasında meme kanseri tanısı koymak güç bir durumdur. Hernekadar bir zamanlar inkurabl olarak düşünölmüş olsa da son raporlarda meme kanserine sahip gebe ve gebe olmayan kadınlarda, benzer uzun yaşam süreleri bildirilmiştir. Tanı konulduktan sonra, gebe kadınlar, gebe olmayan kadınlarla aynı tazda tedavi edilmelidir. Çünkü, gebe kadınlardaki meme kanserinin, premenapozal diğer kadınlardaki meme kanserinden biyolojik olarak farklı olduğuna dair delil yoktur. Fetusun radyasyona maruz kalması korkusu, hekimi hastanın evrelendirilmesi için yapılacak uygun preoperatif diagnostik testlerden alakoymamalıdır. Genel anestezi kullanıldığı zaman operasyon emniyetli olarak yapılabilir ve gerektiğinde postoperatif adjuvan tedavi tatbik edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, meme kanseri

Treatment of the pregnant patients with carcinoma of the breast.

Summary: The diagnosis of the breast cancer during pregnancy is a difficult situation. Although once regarded as incurable, recent reports reveal similar long term survival rates for pregnant and nonpregnant patients who have carcinoma of the breast. Once the diagnosis is established, pregnant patients should be treated in a manner similar to nonpregnant patients. Because there is no evidence that carcinoma of the breast in pregnant women is biologically different than carcinoma of the breast in other premenopausal women. Fears of fetal exposure to radiation should not deter a physician from ordering appropriate preoperative diagnostic tests for the staging the patients. Operation may safely be performed under general anesthesia and whenever is necessary postoperative adjuvant therapy should be administered.

Key words: Pregnancy, breast cancer

Dünya literatürü gözden geçirildiğinde son 50 yıl içinde meme kanserli gebelerin tedavisinde dramatik değişiklikler dikkati çeker. Eskiden meme kanseri gebelerde görüldüğünde genellikle fetal olarak sonuçlanacağına inanılırdı. Halbuki günümüzde bu hastalardaki prognoz, benzeri evrede ve yaşta bulunan kadınlardan daha kötü değildir.

Meme kanserinin Birleşik Amerikada her 11 kadından birinde gelişeceği bildirilmiştir (23). Bu kadınların takriben % 15'i çocuk doğurma yaşındadır ve bunların % 2'sinde birlikte gebelik vardır (11,25). Meme kanseri ülkemizde de kadınlarda en sık görölen malign tümördür.

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü

Meme kanseri gebelikte birlikte en çok görülen malign tümördür, her 3000 gebe kadından birinde rastlanır (7,11). Buna karşılık meme kanserli kadınlarda seçilecek uygun tedavi konusunda çok az bilimsel dayanak vardır.

Doğal gidiş:

Gebelikte görülen meme kanseri eski yıllarda inoperabl bir hastalık olarak kabul edilmiş ve prognozun çok kötü olacağı bildirilmiştir (26). Bu görüş teorik olarak desteklenmiştir. Bunun birinci sebebi, gebelik sırasında normal memede meydana gelen değişiklikler nedeniyle memedeki malign kitlelerin gizli kalabilmesi veya dikkati çekmemesidir. İkinci sebep ise gebedeki hormonal ve immunolojik değişikliklerin tümörün gelişimini ve yayılımını hızlandırması hususudur.

Çeşitli çalışmaların sonuçları, gebelik ve laktasyon dönemindeki kadınlarda meme kanseri tanısında genellikle gecikme olduğunu göstermektedir. Eşdeğer kadınlarla yapılan mukayesede bu gecikme 1.5-6 ay arasındadır (2). Epidemiyolojik çalışmalar, tanıdaki bu 1.5-6 aylık gecikmenin, yaşam süresini kısaltacağını göstermektedir (2). Buna göre, memede bulunan ve ihmal edilen kanser yaşam süresini menfi yönde etkilemektedir.

Tanıdaki gecikme uzun süreli tümör-konakçı etkileşimine neden olur, ancak gebe kadınlarda görülen meme kanserinin morfolojisi ve klinik gidişi, eşdeğer fakat gebe olmayan kadınlardan farklı değildir. Her ne kadar bazı yazarlar, meme kanserinin kötü prognozlu saptıplarının gebelerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerse de, çeşitli histolojik saptıpların insidensi gebe ve gebe olmayan meme kanserlilerde aynıdır (3,6,8).

Dünya literatürünün geniş olarak gözden geçirilmesinde meme kanserli gebe kadınlarda prognozun, premenapozal gebe olmayan kadınlardan daha kötü olduğu görülür (25). Bununla beraber, meme kanserli gebe kadınlar, gebe olmayan meme kanserli hastalarla yaş ve hastalığın evresi itibarıyla eşdeğer olarak seçildiklerinde, yaşam süreleri bakımından belirgin fark yoktur (14,19). Bu yazarlara göre gebelik durumu prognozu çok az etkilemektedir. Tanıdaki gecikme burada en önemli faktördür. Eğer hastalar daha erken dönemde tanı alırlarsa prognoz premenapozal eşdeğer özellikteki kadınlarla aynı olacaktır.

Hormonal hassasiyet ve gebeliğin sonlandırılması

Premenapozal kadınlarda görülen birçok meme karsinomunda olduğu gibi, gebelik sırasında ortaya çıkan kanserlerin önemli kısmı östrojen reseptörü negatif olan tümörlerdir. Gebelik, östrojen ve progesteron reseptör seviyelerini deprese edebilir (11). Gebelik sırasında görülen meme kanserlerinin sadece % 30'unda östrojen reseptörlerinin pozitif olduğu bildirilmiştir (19). Monoklonal antiöstrojen reseptör antikör analizi, gebelikteki kanserde östrojen reseptör muhtevasının tayininde daha güvenilir sonuçlar vermektedir (13). Gebelikteki kanserlerin östrojen reseptör muhtevasının kesin olarak gösterilmesi için daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Bundan başka bu tümörlerin sirküle eden östrojenlere karşı hakiki sensitivitesi bilinmemektedir.

Eğer gebelikte birlikte bulunan meme kanseri, östrojen stimülasyonu ile ilgiliyse, gebeliğin

sonlandırılması böylece sirküle eden hormon seviyelerinin düşürülmesi hastaların prognozu üzerine faydalı etki yapacaktır. Ancak gebeliğin sonlandırılmasının prognoz yönünden bir başarı sağlamadığı gösterilmiştir (I,II). Bir diğer raporda ise, gebeliğin sonlandırılmasının paradoksal olarak yaşam süresi üzerine menfi etki yapacağı da bildirilmiştir (14). Buna göre hernekadar teröpatik abortus ve hormonal manipulasyonun başarısı hakkında sporadik raporlar var ise de, meme kanserli gebe kadınların çoğunda gebeliğin sonlandırılmasının bir yararı yoktur. Gebelikte görülen meme kanserinin hormonal olarak insentitiv olması da bu görüşü destekler. Bu yüzden genel kaide olarak, meme kanserli hastalarda gebeliğin sonlandırılmasının medikal bir endikasyonu yoktur.

Gebelikte görülen meme kanserinde tanı

Eğer gebe bir kadında hekim tarafından memede kitle tesbit edilirse bunun gebelikte ilgili olarak gelişen bir meme değişikliği şeklinde yorumlanmaması gerekir. Hernekadar memedeki kitlelerin büyük kısmı benign ise de hastanın hikayesi ve fizik muayene bulguları hekimi muhtemel malign lezyon konusunda uyarmalıdır. Deride kalınlaşma, retraksiyon veya liksasyon bulgusu, özellikle büyük kitle veya şüpheli aksiller nodların mevcuditeyi cerrahi konsültasyon için yeterlidir. Eğer bu bulgular yoksa hekim memedeki kitleyi dikkatli bir şekilde ve 2-3 hafta gibi kısa bir süre için gözlem altında tutar. Kitle spontan olarak gerilemezse cerrahi konsültasyona ihtiyaç vardır. Kitle sebat eder veya büyürse malign potansiyelde olduğu kabul edilir ve definitif histolojik tanıyı gerektirir.

Histolojik tanıda, iğne aspirasyon materyelinin incelenmesi yeterli olabilir (5). Bununla birlikte en iyi ellerde dahi, bu yöntemde tanısız hassasiyet sadece % 66'dır. Bunun önemli nedeni örneğin yetersiz olmasıdır (5). Buna göre, negatif aspirat malignite ihtimalini ortadan kaldırmaz. Eğer aspiratta malignite bulguları varsa, cerrah tanının doğruluğundan emin olmalıdır. Meme kanserlerinde spesifite %95'ten fazladır (24).

Eğer aspirat malign lezyona tanı koymada yetersiz kalırsa, hastadan biyopsi alınmalıdır. Lokal anestezi altında, eksizyonel biyopsi veya büyük lezyonlarda insizyonel biyopsi kolaylıkla yapılabilir. Eğer kitlenin tanısı benign ise, daha ileri bir prosedüre gerek yoktur ve hasta takip edilmelidir. Eğer kitle malign ise metastaz yönünden araştırma ve uygun definitif tedavi gerekli olacaktır.

Radyasyon riski ve preoperatif inceleme

Meme kanserli gebe kadınların preoperatif hazırlığı diğer meme kanserli hastalara çok benzer. Preoperatif metastaz araştırması seçilecek tedavi ve bunun başarısı açısından önemlidir. Eğer ameliyattan önce metastaz görülürse, cerrahi kür şüphelidir, hatta mümkün değildir. Cerrahi tedavi ancak palyatif anlamda yapılabilir. Mümkünse gelişen fetusun radyasyona maruz kalması ihtimali minimale indirilmelidir.

Fetal radyasyonun yan etkileri arasında konjenital malformasyonlar, gelişme geriliği, perinatal ölüm ve postnatal neoplasi vardır (6,16). Birçok yazar, radyasyonun emniyetli doz miktarına inanmamaktadır. Yan etkiler doza bağlı olabilir veya olmayabilir (6). Aslında gebelik sırasında uygulanan radyasyon yönünden zamanlama, uygulama süresinden daha

önemlidir.

Gebelikte, radyasyona bağlı belirgin yan etki postnatal neoplasidir. Radyasyondan sonra postnatal neoplaside zamanla sınırlı olmayan bir artış olmaktadır. Bu etki düşük radyasyonda dahi gözlelenebilir. Bu durumda gebelik sırasındaki radyasyonun hiçbir miktarı kesin olarak emniyetli değildir (11).

Buna mukabil başka araştırmacılara göre, gebelik sırasında iki raddan daha az radyasyon, fetal malformasyon insidensini artırmaz (16). Bazı kuzey Avrupa ülkeleri 10 raddan daha fazla radyasyona maruz kalan gebelerde teröpatik abortusu tavsiye etmektedirler. Gebeliğin ilk 20 haftasında, 200 rad veya daha fazlası alınmışsa bebeklerde konjenital malformasyon şansı artmaktadır. Sıklıkla mikrosefali ve mental gerilik olmaktadır.

Gebelikte mamografinin yeri ve rolü tartışmalıdır. Gebelikte meme dansitesinde artış meydana gelmesi nedeniyle, malign lezyonlara ait radyolojik belirtiler gizli kalabilir. Bu nedenle bazı yazarlar, gebelika sırasında mamografiyi tavsiye etmemektedirler (15). Diğerleri ise mamografi sırasında 100 mili raddan daha az radyasyon olacağını dikkate alarak mamografiyi önerirler (20). Mamografi gebelik sırasında optimal yarar sağlamaz, belki isteğe bağlı olarak uygulanabilir, gizli malign lezyon odaklarını açığa çıkarabilir. Mamografi, meme ultrasonografisiyle birlikte uygulandığı takdirde kistik meme lezyonlarında tanı daha kolay konulur.

Ameliyattan önce akciğer grafisi çekilerek pulmoner metastazlar gösterilebilir, karaciğer ve kemik metastazları için de serolojik çalışmalar yapılır. Eğer hastada tümör 4 cm'den küçükse, palpabl lenf nodu yoksa, kemik ağrısı veya nörolojik semptomlar bulunmuyorsa, uzun süreli preoperatif inceleme lüzumsuzdur. Buna mukabil hastada yukarıda bildirilen semptomlar varsa veya tümör 4 cm'lik çaptan daha büyükse, serum alkalin fosfataz seviyesi yüksekse, semptom olmasa dahi, daha geniş preoperatif inceleme ihtiyacı vardır (4).

Eğer organ metastazlarını ekarte edebilecek eşit etkide görüntüleme yöntemleri varsa, fetusun daha az radyasyona maruz kalması için bu teknikler tercih edilir. Karaciğeri incelemek için ultrasonografi, scanning'e tercih edilir veya karaciğer için Computerized Tomography (CT) yapılır. Kemik metastazlarını göstermede kemik scanning'i kemik radyografilerinden daha hassastır ve iskelet survey'e göre daha az radyasyona maruz kalınır (11). Beyin metastazlarını göstermede Magnetic Resonance Imaging (MRI) yöntemi tercih edilir. Gebe kadınlarda görüntüleme yöntemi olarak MRI, CT'nin yerini almıştır.

Anestezi riski

Anestezi alan gebe kadınlarda cerrahi sonrası morbidite, gebe olmayanlardan daha fazla değildir. Ekstraabdominal cerrahi tedavinin prematür düşüklere de yol açmadığı bildirilmiştir (21). Bazı anestezi ajanlar labaratuvar hayvanlarında yüksek konsantrasyonda olduklarında teratojenik etkiye sahiptir. Fakat geniş prospektif çalışmalarda, gebe kadınlarda cerrahiden sonra, fetal malformasyon şansı artmamaktadır. Gebe ve gebe olmayan kadınlar arasında çok sayıda fizyolojik farklılıklar olması nedeniyle bu konuda tecrübeli ve bilgili olan bir anestetiste ihtiyaç vardır. Tecrübeli ellerde gebe kadınlara uygulanan genel anestezinin

riski gebe olmayanlardan daha fazla değildir (21).

Küratif cerrahi tedavi

Hastalının uzak yayılımına ait delil yoksa, küratif rezeksiyon uygundur. Gebe kadınlarda memenin sınırlı kanserlerinin küratif tedavisinde modifiye radikal mastektomi seçkin bir yöntemdir. Son zamanlarda erken safhadaki meme kanserlerinde segmental mastektomiye ek olarak geride kalan meme dokusuna irradiasyon uygulanmasıyla modifiye radikal mastektomi ile eşdeğer sonuçlar elde edildiği de bildirilmiştir (9). Bu sonuç 4 cm'den küçük, mobil Stage I ve II'deki meme kanserinde geleneksel modifiye radikal mastektomiye alternatif olarak, segmental mastektominin uygulanabileceğini telkin eder. Ancak, gebe kadında bu konservatif operasyondan sonra postoperatif dönemde uygulanacak radyoterapi ile ilgili bazı problemler vardır.

Bu yüzden, gebelik süresince radyoterapiden kaçınmak gerekir. Ancak hasta gebeliğin 3. trimester'inde ise ve Stage I veya Stage II evresindeki tümör 4 cm'den daha küçükse sezeryandan sonra veya indüksiyonla yapılan doğumu takiben segmental mastektomi ve aksiller lenf nod disseksiyonu yapmak mümkündür. Bu durumda cerrahi tedaviyi takiben 8 hafta içinde radyoterapi uygulamak gerekir (9).

Ancak buna rağmen, gebe operabl meme Ca'lı kadınlarda modifiye radikal mastektomi ideal standart bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Ameliyattan sonra sekiz hafta içinde adjuvan radyoterapi uygulamaksızın daha küçük bir cerrahi prosedürün tatbiki, uzun süreli yaşam şansını azaltır. Bunun tersine olarak, doğum yapmaksızın radyoterapi uygulaması veya terapötik abortus da fetüs yönünden dezavantajlardır. Bu nedenle uzak metastazları olmayan 1. ve 2. trimesterdeki meme kanserli hastalarda modifiye radikal mastektomi seçilecek tedavi yöntemidir.

Palyatif Tedavi

Metastatik hastalığı olan vakalarda palyasyon için basit mastektomi yeterlidir. Çünkü bu hastalarda kür elde etmek mümkün değildir ve bunlarda sistemik tedavi gereklidir. Uzun vadede prognozları kötüdür. Bu vakalarda terapötik düşük yapmanın medikal endikasyonu yoktur, fakat psikolojik sebeplerle tercih edilebilir.

Adjuvan kemoterapi

Son on yıl içinde dünya literatüründe adjuvan postoperatif kemoterapi ile ilgili cesaret verici sonuçlar yayınlanmıştır (10). Seçilmiş meme kanserli hastalarda da adjuvan sistemik kemoterapi tavsiye edilmektedir. Aksiller lenf nod metastazları bulunan premenapozal kadınlarda postoperatif adjuvan kemoterapiden istifade edilmektedir. Operabl meme kanserine sahip gebe kadınların %72-89'unda ipsilateral aksillada pozitif lenf nodu vardır. Gebe olmayan premenapozal kadınlarda bu oran % 40-50'dir (11). Değişik çalışmalarda Stage II'de olan premenapozal kadınlarda postoperatif kemoterapi ile hastaliksız yaşam süresi ile ortalama yaşam süreleri artmaktadır (10). Meme kanserli gebe kadınlar da en çok bu kategoridedir (11). Kemoterapi tatbikinde gecikme olduğu takdirde, kür oranları düşük

olmaktadır.

Gebelik ve laktasyon sırasında gelişen meme kanserinin gidişi üzerine cophorectomy'in etkisi yoktur (3,11). Bu yüzden bu tip gebe hastalara kemoterapi tabiki lüzumludur.

Konjenital malformasyon korkusu nedeniyle bazı yazarlar kemoterapi planlanan gebe kadınların hepsine terapötik abortusu tavsiye etmektedirler (12). Bununla beraber antineoplastik ajanların in utero etkisi ile postnatal neoplasia gelişimi hakkında fazla bilgi yoktur. Ancak gebelik sırasında kemoterapi alan gebe kadınların normal doğum yaptıkları hakkında raporlar da vardır (17). Literatürün gözden geçirilmesinde, gebeliğin 2. veya 3. trimester'inde kemoterapi uygulanmasıyla konjenital malformasyonların arttığını gösteren raporlar da dikkati çekmektedir (18).

Bundan başka I. trimesterde kemoterapi uygulanmasıyla, çok sayıda spontan abortuslar ve fetal malformasyonlar olmaktadır. Methotrexate'a benzer bir antimetabolit olan Aminopterin fetal ölümlerin çoğunun sebebidir (18).

Kemoterapi alan birçok gebe kadın normal doğum yaptığından, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde kemoterapi gerektiğinde bir çok otör medikal abortusu tavsiye etmemektedir (17). Birinci trimesterde ise malformasyon riski yüksek olduğundan, kemoterapi planlanan hastalarda terapötik abortus gereklidir. Eğer hasta gebeliğin devamını arzu ediyorsa, methotrexate ihtiva etmeyen bir kemoterapi kombinasyonu tercih edilmelidir.

Meme karsinomunun tedavisinden sonra gebelik

Meme kanserli birçok premenapozal kadın tedaviden sonra çocuk sahibi olmak isteyebilir. Klinik olarak gizli bir hastalığın, daha sonraki gebeliklerde ilerleme kaydedebilmesi için teorik şans vardır. Gebelikle mikrometastazlar stimüle edilebilir.

Değişik çalışmaların sonuçları, mastektomiden sonra gebe kalan kadınlarda yaşam süresinin kısalmadığını göstermektedir (2,26). Bazı raporlara göre ise hastaların yaşı ve hastalığın evresi dikkate alınarak bir çalışma yapıldığında tedaviden sonra 5 yıl içinde gebe kalınması halinde ortalama yaşam süresi uzamamaktadır (22). Bir yayında ise, tedaviden sonraki 6 ay içinde gebe kalındığı takdirde prognozun kötü olacağı bildirilmiştir (2). Meme kanserli premenapozal hastalarda cerrahi tedaviden 2-5 yıl sonra gebeliğin planlanması genellikle kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Adair FE: Cancer of the breast. **Surg Clin North Am** 33:313-315, 1953.
2. Applewhite RR, Smith LR, DiVincenti F: Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lancation. **Am Surg** 39:101-104, 1973.
3. Arıtış Y, Kandemir B: Gebelik ve laktasyon devresinde aynı anda gelişen bilateral meme kanseri. **Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Mecmuası** 4:143-149, 1982
4. Baker RR: Properative assessment of the patient with breast cancer. **Surg Clin North Am** 64:1039-1049, 1984.
5. Bottles K, Taylor RN: Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. **Obstet Gynecol Suppl** 66:76-78, 1985.
6. Doll R: Radiation hazards: Twenty-five years of collaborative research. **Br J Radiol** 54:179-186, 1981.
7. Donegan WL: Cancer and pregnancy. **CA** 33:194-214, 1983.
8. Donegan WL: Mammary carcinoma and pregnancy. **Maj Prob Clin Surg** 5:170-178, 1967.
9. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al: Five-Year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. **N Eng J Med** 312:665-673, 1985.
10. Fisher B, Fisher ER, Redmond C: Ten-year results from the NSABP clinical trial evaluating the use of L-PAM in the management of primary briast cancer. **J Clin Oncol** 4:929-941, 1986.
11. Hoover HC: Breast cancer during pregnancy and lactation. **Surg Clin North Am** 70:1151-1162, 1990.
12. Hubay CA, Barry FM, Murr CC: Pregnancy and breast cancer. **Surg Clin North Am** 58:819-831, 1978.
13. Jordan VC, Jacobson HI, Kaenan EJ: Determination of estrogen receptor in breast cancer using monoclonal antibody technology: Results of a multicenter study in the United States. **Cancer Res Suppl** 46:3237-4240, 1986.
14. King RW, Welch JS, Martin JK, et al: Carcinoma of the breast associated with pregnancy. **Surg Gynecol Obstet** 160:228-232, 1985.
15. Kitchen PRG, Mc Leannan R: Breast cancer and pregnancy. **Med J Aust**

147:337-339, 1987.

16. Mossman KL, Hill LT: Radiation risks in pregnancy. *Obstet Gynecol* 60:237-242, 1982.
17. Murray CL, Reichert JA, Anderson J, Twiggs LB: Multimodal cancer therapy for breast cancer in the first trimester of pregnancy. *JAMA* 252:2607-2608, 1984.
18. Nicholson HO: Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynecol Br* 75:307-312, 1968.
19. Nugent P, O'Connell T: Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg* 120:1221-1224, 1985.
20. Parente JT, Amvel M, Lerner R et al: Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:861-864, 1988.
21. Pederson H, Finster M: Anesthetic risk in the pregnant surgical patient. *Anesthesiology* 51:439-451, 1979.
22. Peters MV, Meakin JW: The influence of pregnancy in carcinoma of the breast. *Prog Clin Cancer* 1:474-477, 1965.
23. Silverberg E, Lubera JA: Cancer statistics 1988. *CA* 38:5-22, 1988.
24. Toma S, Nicola G, Bruzzi P: Single fine needle aspiration in the diagnostic evaluation of breast lumps. *Breast* 11:25-29, 1985.
25. Wallack MK, Wolf JA, Bedwinek J et al: Gestational carcinoma of the female breast. *Curr Probl Cancer* 7:1-58, 1983.
26. White T: Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women. *Surg Gynecol Obstet* 100:661-666, 1955.