

GEBELİKTE TANI ALAN MEME KANSERİ:11 OLGUNUN OBSTETRİK VE PERİNATAL SONUÇLARI

BREAST CANCER DURING PREGNANCY: THE OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES OF 11 CASES

Ayşegül ÖZEL, Ebru ALICI DAVUTOĞLU, Nevin YILMAZ, Rıza MADAZLI *

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaç gebeliği sırasında meme kanseri tanısı almış 11 olgunun perinatal sonuçlarının sunulmasıdır.

Gereç ve yöntem: 2010-2015 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş, gebeliği sırasında meme kanseri tanısı alan 11 olgunun dosya verileri geriye dönük incelenmiştir. Ayrıca, intrauterin kemoterapi ve radyoterapiye maruz kalan çocukların ebeveynleri ile telefonla görüşülerek, güncel sağlık durumları ile ilgili bilgi edinilmiştir.

Bulgular: Hastaların tanı sırasındaki ortalama yaşı $33,7\pm 4,7$, ortalama pariteleri $1,6\pm 1,2$ idi. Histopatolojik tip tüm hastalarda invaziv duktal karsinomdu. Tanı anındaki ortalama gebelik haftası $21,9\pm 9,3$ idi. Gebeliği sırasında üç hasta hiçbir tedavi almamıştı (%27,3). İki hasta opere edilmiş (%22,2), bir hastaya yalnızca kemoterapi verilmiş (%7,1), dört hastaya operasyon ve adjuvant kemoterapi uygulanmış (%36,3), bir hastaya da operasyon ve adjuvant radyoterapi verilmişti (%7,1). Doğum zamanında ortalama gestasyonel hafta $36,7\pm 3,4$ idi. Tüm yenidoğanların doğumdaki kilolarının gebelik haftalarına göre uygun olduğu görüldü. Gebeliği sırasında herhangi bir tedavi alan gebelerin çocuklarında tedaviye ilişkin olduğu düşünülen bir komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç: Gebeliği sırasında meme kanseri tanısı alan kadınların gebelikleri sırasında tedavi edilmeleriyle gebelik ürünlerinin bu tedavilere intrauterin maruz kalmaları ciddi komplikasyon ve kısa dönem sağlık problemleri doğurmayabilir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri; gebelik, tedavi

ABSTRACT

Objective: The aim of this paper is to present 11 cases of patients diagnosed with breast cancer during pregnancy and their perinatal outcomes.

Material and methods: A retrospective analysis of 11 cases of breast cancer diagnosed during pregnancy between 2010-2015 was conducted in our clinic. In addition, the parents were surveyed regarding the health outcomes of the children exposed to chemotherapy and radiotherapy in utero.

Results: Mean maternal age was $33,7\pm 4,7$, mean parity was $1,6\pm 1,2$. All patients had invasive ductal carcinoma histopathologically. Mean gestational age during the diagnosis was $21,9\pm 9,3$ weeks. Any treatment had given for three patients (%27,3) during the pregnancy. Two patients operated (%22,2), one patient exposed only chemotherapy (%7,1), four patients operated and exposed adjuvant chemotherapy (%36,3), one patient operated and exposed radiotherapy (%7,1) during pregnancy. Mean gestational age at the delivery was $36,7\pm 3,4$ weeks and all neonates were appropriate for gestational age. The children exposed any kind of treatment in utero were normally without any significant exposed-related toxicity or health problems.

Conclusion: Pregnant women with breast cancer can be treated safely without concerns for serious complications or short-term health concerns for their offspring during the second and third trimesters.

Key words: breast cancer, pregnancy, treatment

Date received/Dergiye geldiği tarih: 03.01.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 10.04.2016

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ozelaysegul@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016

GİRİŞ

Gebelik sırasında tanı alan meme kanserlerinin gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte , tahmin edilen oran 1/3000-1/10,000 arasındadır. Son zamanlarda kadınların anne olma yaşının daha ileri yaşlara kayması bu oranı gün geçtikçe arttıracaktır (1,2). Meme kanseri, gebelik sırasında en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır (3,4). Histopatolojik olarak en çok karşılaşılan tip, gebe olmayanlar da da olduğu gibi, invaziv ductal karsinom tipidir. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, gebelikte meme dokusunda görülen fizyolojik değişikliklerin tanıda çoğu zaman gecikmeye neden olmasıyla da ilgili olarak, prognozu daha kötüdür . Fakat mevcut datalar ,gebe olmayan kadınlardaki meme kanseri olgularının standart tedavi protokollerine paralel, ancak fetusun sağlığını da düşünen, perinatolog, onkolog cerrah, medikal ve radyasyon onkoloğun da dahil olduğu multidisipliner, hastaya özel tedavi stratejileri belirlenebileceğini göstermektedir (5-8). Gebelikte tanı almış meme kanseri olgularının yönetiminde, erken doğum ve prematüriteye bağlı komplikasyonların azaltılması, oldukça önemli bir sorundur.

Biz bu çalışmamızda, gebeliği sırasında tanı almış 11 meme kanseri olgusu ve perinatal sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve yöntemler

2010-2015 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş gebelikte meme kanseri tanısı alan 11 hasta dosyası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları, obstetrik anamnezleri, tanı aldıkları gebelik haftası,

patolojik tanıları, gebelikte meme kanseri için tedavi alıp almadıkları, doğum haftaları ve yenidoğanın doğum kiloları irdelendi. Kemoterapi ya da radyoterapi alan olgularla telefon görüşmeleri yapılarak kendilerinin ve çocuklarının güncel sağlık durumları ile ilgili bilgi edinildi. İstatistiksel analiz ,ortalama ve standart sapmalar olgu sayıları ve yüzdeleri hesaplanılarak verildi.

Bulgular

Olguların karakteristikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 33,7±4,7 olup ortalama pariteleri 1,6±1,2 idi. Tüm hastarın histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom olup ortalama tanı aldıkları hafta 21,9±9,3 idi. İki (%18,2) hastada normal vajinal doğum, 9 (%81,8) hastada ise sezeryan ile doğum gerçekleştirildi. Sezeryan endikasyonlarının %55,6'ı geçirilmiş sezeryan, %33,3 ü non-vertex prezentasyonu, %11,1 i fetal distres nedeniyle idi. Gebelik sırasında 3 hasta hiç tedavi almamış (%27,3), 2 hasta gebelik sırasında opere edilmiş (%22,2), bir hasta yalnız kemoterapi almış (%7,1), 4 hastaya operasyon ve adjuvan kemoterapi (%36,3), bir hastaya da operasyon ve adjuvan radyoterapi, uygulanmıştı (%7,1). Ortalama doğum haftası 36,7±3,4 olup yenidoğanların ortalama doğum kilosu 2967±830 gram idi. Yenidoğanların tümünün doğum kilolarının gestasyonel haftalarına göre uygun olduğu görüldü. Gebeliğinin 24. haftasında ileri evre metastatik meme kanseri nedeniyle hepatorenal yetmezliği gelişen bir olgu, 26. gebelik haftasında sezeryan ile doğurdu, aynı nedenle postpartum üçüncü günde ex oldu.

Tablo 1. Olguların karakteristikleri

Olgu	Yaş	Parite	Tanı haftası	Histolojik tip	Gebeliğin terminasyonu	Doğum haftası	Doğum şekli	Tedavi şekli	Maternal güncel sağlık durumu
1	38	3	24	idk	-	27	c/s	-	Ex
2	32	1	36	idk	-	40	nsd	-	S/R
3	35	1	33	idk	-	37	c/s	-	S/R
4	33	1	22	idk	-	38	c/s	kt	S/R
5	31	0	15	idk	-	39	nsd	op	S/R
6	24	0	30	idk	-	37	c/s	op	S/R
7	29	2	28	idk	-	38	c/s	op+kt	S/R
8	37	2	20	idk	-	37	c/s	op+kt	S/M
9	37	2	13	idk	-	36	c/s	op+kt	S/R
10	34	2	14	idk	-	38	c/s	op+kt	S/R
11	41	4	6	idk	-	38	c/s	op+rt	S/R

idk: invaziv duktal karsinom , kt: kemoterapi , rt: radyoterapi , op: operasyon, c/s : sezeryan, nsd: normal spontan doğum , S/R:Sağ/Remisyonunda, S/M:Sağ/Metastatik ileri evre

Tablo 2. İstatistiksel veriler

Özellik	Ortalama, SD
yaş	33,72±4,71
parite	1,63±1,20
Tanı haftası	21,90±9,35
Doğum haftası	36,72±3,43
Doğum kilosu(gr)	2967±830
Doğum şekli	n, %
Vajinal	2, % 18,2
Sezeryan	9, % 81,8
Fetal distres	1, % 11,1
Non-vertex geliş	3, % 33,3
Geçirilmiş sezeryan	5, % 55,6
Tedavi şekli	n, %
Tedavisiz	3, % 27,3
Operasyon	2, % 22,2
Operasyon+kemoterapi	4, % 36,3
Operasyon+radyoterapi	1, % 7,1
Kemoterapi	1, % 7,1

Gebeliği sırasında kemoterapi ya da radyoterapi almış olgular Tablo 3 de özetlenmiştir. Kemoterapi rejimlerinin en az 4 siklüs antrasiklin bazlı (doksorubisin,epirubisin) rejimler olduğu görüldü. Gebeliğinin 6. haftasında tanı alan bir hastaya sağ meme lumpektomi sonrası 30 seansta toplam 46 Gy radyoterapi verildiği görüldü. Her iki şekilde de tedavi alan 6 olgunun gebelik takiplerinde fetal toksiteyi düşündürecek anomali, büyüme kısıtlılığı gibi komplikasyonlara rastlanmadı. Dokuz numaralı olgunun, kontraksiyonları nedeniyle 36. gestasyonel haftasında geçirilmiş sezeryan öyküsü nedeniyle geç pretermde sezaryen ile, diğer olgular ise term oldukları dönemde 2 tanesi vajinal doğum, 8 tanesi de sezaryen ile doğurdu. Yenidoğanların herhangi bir nedenle yoğun bakım ihtiyacı bulunmadığı saptandı. Çocukların güncel sağlık durum bilgileri aileler ile telefon görüşmeleri yapılarak öğrenildi. En büyük çocuk 57 aylık, en küçük infant 6 aylık idi. Altı olgunun çocuklarında, sorgulama sırasında maternal kanser tedavisi ile ilişkilendirilebilecek sağlık problemlerine rastlanmadı.

Tablo 3. Tedavi alan olguların karakteristikleri

Olgu	Kemoterapi	Radyoterapi	Doğum haftası	Tedavi ilişkili fetal –neonatal komplikasyon	Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi	Çocuk güncel sağlık durumu
4	4 siklüs AC	-	38	-	-	36 aylık, S/S
7	4 siklüs AC	-	38	-	-	14 aylık, S/S
8	4 siklüs AC	-	37	-	-	57 aylık, S/S
9	6 siklüs FEC	-	36	-	-	6 aylık, S/S
10	4 siklüs AC	-	38	-	-	8 aylık, S/S
11	-	30 seans total doz 46 gray	38	-	-	38 aylık, S/S

AC: Doksorubisin+Siklofosfamid FEC: 5-Fu+ Epirubisin+Siklofosfamid S/S: Sağ, Sağlıklı

TARTIŞMA

Kadınların çocuk doğurma yaşının üçüncü ve dördüncü dekatlarına kaymış olması, gebelikleri ve erken postpartum dönemlerinde meme kanseri ile daha sık karşılaşmalarına neden olmaktadır (9,10). Meme kanserlerinin %3'ü 23-47 yaş arasındaki gebe kadınlar arasından tanı almaktadır (median yaş 33) (11). En sık görülen tip, bizim olgularımızda da olduğu gibi, invaziv duktal karsinomdur (12,13). Gebelikte meme kanserinin daha geç tanı alması, meme dokusundaki gebeliğe bağlı

oluşan fizyolojik değişikliklerin, gerek hasta gerekse hekim tarafından ön planda tutulması ile ilgili bulunmuştur (14,15).

Gebelik sırasında tanı almış meme kanserli hastalara, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir. Gebeliğin sonlandırılması seçeneği, iyi bir şekilde bilgilendirilmiş kadının kişisel kararıyla uygulanabilir. Yaşam beklentisi gebelik süresinden kısa olduğu düşünülen bir kadına tahliye seçeneği sunulmalıdır. Ancak son zamanlarda, gebeliğin sonlandırılmasının ,

prognoza etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar giderek artmaktadır (16). Olgularımız arasında en erken 6. gebelik haftasında tanı almış olgu da dahil olmak üzere gebeliğin sonlandırılması seçeneği, hastalar tarafından uygun bulunmamıştır. Antrasiklin ve taksanlarla kemoterapinin, birinci trimesterden sonra kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır (16,17). Bizim sunduğunuz kemoterapi alan beş olguda da antrasiklin bazlı şema kullanılmıştır. En sık kullanılan antrasiklinlerden olan doksorubisinin fetal kardiyotoksisite riski nedeniyle sıkı monitorizasyon önerilmektedir. Epirubisin ve idarubisin kullanımında da neonatal ölüm bildirilmiştir (18). Bir çalışmada da, meme kanseri nedeniyle kemoterapi verilmiş 57 gebe kadından doğan çocuklarda herhangi bir sağlık problemi saptanmamıştır (19). Hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi verilmiş 84 gebe kadının çocukları ve torunlarının (n=12) uzun dönem takip edildiği, günümüze kadarki en geniş seriyeye sahip bir çalışmada, gebe kadınların çocuklarında ve onların çocuklarında gelişmiş malignite veya kronik sağlık problemi saptanmamıştır (ortalama izlem süresi 18,7 yıl) (20).

Bir çok multidisipliner yaklaşımda, cerrahi ve kemoterapi ikinci trimesterden sonra uygulanabilirken, radikal radyoterapinin doğum sonrası dönemde verilmesi gerektiği savunulmaktadır (17). Maternal meme yada göğüs duvarına verilecek total radyasyon dozunun %0,1-0,3' ünün fetusu etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu da 50 Gy'lik tipik rejimde 0,05-0,15 Gy'a karşılık gelmektedir. Gebeliğin sonuna doğru fetus ışınlama sahasına daha yakın duracağı için bu dozun 2 Gy'a ulaşabileceği gösterilmiştir (21). Gebelikte tanı almış meme kanserli kadınlara başarıyla uygulanmış radyoterapi ve sonuçları ile ilgili yayınlar mevcuttur. Van der Giessen'in yayınladığı bir olgusunda 24. gebelik haftasında invaziv duktal karsinom tanısıyla total dozu 50 Gy olan tedavi rejimi uygulanmış, tedaviden üç ay sonra sağlıklı bir erkek çocuğu doğurtulduğunu bildirmiştir. Antypas ve arkadaşları ilk trimesterdeki bir olguyu toplam 46 Gy'i bulan doz rejimiyle, Ngu ve arkadaşları da üçüncü trimesterdeki bir olguyu toplam 50 Gy'lik dozla tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (22-24). Olgularımız arasında gebeliğinin 6. haftasında tanı almış, sağ meme lumpektomi sonrasında toplam dozu 46 Gy olan rejim ile tedavi edilmiş bir olgu bulunmaktadır. Olgunun çocuğunun, 38. ayında ve halen bir sağlık problemi bulunmadığı bilinmektedir. Bu örnekler sınırlı sayıda olsa da, gebelikte tanı almış meme kanserli kadınlara, fetusa geçecek doz asgari düzeyde tutulmak kaydıyla, radyoterapinin de gerektiğinde uygulanabileceğini göstermektedir. Ancak bu çocukların radyasyonun indükleyeceği maliniteler açısından ileriki yaşlarında artmış riske sahip oldukları unutulmamalıdır.

Çalışmamızın ana sınırlayıcı özelliği; olgu sayımızın az olması, intruterin kemoterapi ya da radyoterapiye maruz kalmış çocukların güncel sağlık bilgisinin subjektif sorgulanarak öğrenilmiş olması ve kısa izlem süresidir. Bu çocukların, gelecekteki fertilitte durumları, kronik hastalık ve malinite gelişmesi açısından, izlemlerinin sürdürülmesi önemli olacaktır.

Sonuç

Günümüzde, gebelikte tanı almış meme kanseri olguları ile ilgili, gerek maternal gerekse de intrauterin kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavilere maruz kalmış gebelik ürününe ait yüz güldürücü yayınların sayısı giderek artmaktadır. Gebeliğin immunsupresif etkisi, meme kanserinin gebelikteki yüksek östrojen düzeyinden olumsuz etkilenebilmesi, hekim ve hasta kaynaklı tanısız gecikmelerin olması gibi nedenlerden dolayı, prognozun daha kötü olabileceği bir kanser türünde gebenin tedavisinin geciktirilmesi, fetus için daha çok sorun oluşturabilir.

KAYNAKLAR

1. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13:887-96.
2. Janni W, Hepp P, Nestle-Kraemling C, et al. Treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2259-67
3. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128-35.
4. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:683-9.
5. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83:1143-9.
6. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994;343:1587-9.
7. Stensheim H, Moller B, van Dijk T, Fossa SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51.
8. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J* 2009;15:461-7.
9. Stensheim H, Moller B, van Dijk T et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *J Clin Oncol* 2009;27:45-51.
10. Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM et al. Annual summary of vital statistics-2003. *Pediatrics* 2005;115:619-34.
11. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E et al. Breast cancer during pregnancy: A mini-review. *ESJO* 2008;34: 837-43.
12. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-60.
13. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during

- pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192–7.
14. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy JM, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. *Societe Francaise de Senologie et de Pathologie Mammaire Study Group. Int J Cancer* 1997;72:720–7.
 15. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:1143–9.
 16. Litton JK and Theriault RL, et al. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2010;15 (12)1238–47.
 17. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: *Lancet* 2012;379:570-79.
 18. Lenhard MS, Bauerfeind I and Untch M. Breast cancer and pregnancy: challenges of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 196–203.
 19. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, Yang W, Perkins G, Hortobagyi, Theriault RL: Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219–26.
 20. Aviles A, Neri N: Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:173–7.
 21. Henk B. K, Henk S: Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328-33
 22. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with Co-60 gamma radiation and high energy Xrays. *Radiother Oncol* 1997;42:257–64.
 23. Ngu SL, Duval P, Collins C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. *Australas Radiol* 1992;36:321–2.
 24. Antypas C, Sandilos P, Kouvaris J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:995–9.