

Metastatik Meme Kanserinde Hormonal Tedavinin Önemi

Umut DEMIRCI, Suleyman BUYUKBERBER, Ramazan YILDIZ, Mustafa BENEKLI, Ugur COSKUN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, TURKEY

ABSTRACT

Significance of Hormonal Treatment in Metastatic Breast Cancer

In recent years mortality of breast cancer was decreased with frequent useage of mammography and effective adjuvant treatment regiments. But unfortunately we can not see the same success in metastatic breast cancer. Because we can not achive curative treatment in metastatic breast cancer; the aim of the treatment is symphomatic improvement and increase in survival. In this case we emphasize the role of hormonal treatment in metastatic breast cancer. We give consecutive chemotherapy and hormonal treatment and show that metastatic lesions disappeared after hormonal treatment.

Keywords: Metastatic breast cancer, Hormonal treatment

ÖZET

Son yıllarda meme kanserinde mammografinin yaygın kullanılması ve efektif adjuvan tedavi yöntemleri ile mortalitede önemli başarı sağlanmışken benzer oranda bir başarı metastatik hastalıkta elde edilememiştir. Metastatik meme kanserinde küratif tedavi şansı yoktur amaç semptomları hafifletmek ve sağkalımı uzatmaktır. Biz tanıda metastatik hastalığı olan ardışık olarak kemoterapi ve hormonal tedavi uyguladığımız hormonal tedavi altında metastatik lezyonları kaybolan hastayı özellikle hormonal tedavinin önemini vurgulamak için sunduk.

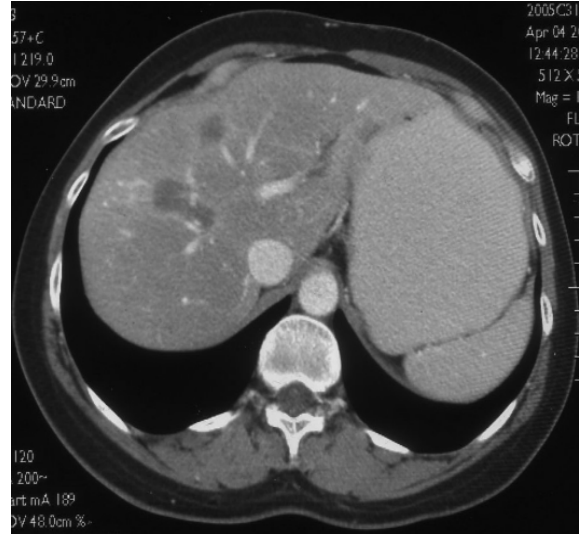
Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, Hormonal tedavi

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık rastlanan ve ikinci en sık ölüme neden olan kanserdir. Hastaların %3-6'sı metastatik hastalık ile prezente olurlar. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %97 iken metastatik hastalıkta bu oran sadece %23'tür.¹ En sık metastaz yerleri kemik, akciğer ve karaciğerdir. Hormonal tedavi estrogen reseptörü (ER) pozitif hayatı tehtid etmeyen metastatik meme kanserinde (MMK) önerilen başlangıç tedavilerindedir. Tamoksifenin pre-postmenapozal kadınlarda ileri evre meme kanserinde etkinliği gösterilmiştir.² Hormonal tedavi ile bu hastaların 1/2-1/3'ünde yanıt alınır.³ Ancak hormon reseptörü negatif, lenfanjitis karsinomatosa ve yaygın karaciğer metastazı olan hastalar gibi hızlı yanıt istenen hastalarda sistemik kemoterapi ilk seçenektir. Bu olgu sunumunda önce verdiğimiz sistemik kemoterapi ile ancak stabil hastalık sağladığımız premenapozal hastada sonradan geçilen hormonal tedaviyle tam yanıt sağlanması hormonal tedavinin erken dönemde başlanması öneminin göstermektedir.

OLGU

45 yaşında premenapozal iki çocuk sahibi kadın hasta Kasım 2004'te sağ memede kitle şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde sağ meme üst dış kadranda 4 x 3 cm kitle, sağ aksillada iki adet lenf nodu mevcuttu. Özgeçmişinde 10 yıl oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Mamografisinde sağ meme üst dış kadranda 5 x 3 cm sınırları düzensiz, cilt ve cilt altı dokularda retraksiyona neden olan kitle, bu kitlenin inferomedialinde 15 mm boyutlu lobulasyonlar gösteren satellit lezyon ve sağ aksillada 2 cm lenf nodu saptandı. Aynı tarihli abdominal ultrasonografisinde karaciğer parankiminde yaygın en büyüğü 31 mm boyutlu, multiple, santrali hipoekoik metastazla uyumlu solid lezyonlar izlendi (Resim 1). Memedeki kitleden yapılan biyopsi patolojisi; İnfiltratif duktal karsinom, Grade II/III, İntraduktal karsinom komponenti mevcut, ER %90 (+), progesteron reseptörü (PR) %90 (+), cErb-B2 (-) olarak raporlandı. Karaciğerdeki lezyondan yapılan biyopsi meme karsinomu metastazı olarak değerlendirildi. Tüm vücut kemik sintigrafisi normaldi. Aralık 2004-Mart 2005 tarihleri arasında 6 kür CAF (sik-



Resim 1. Karaciğerde en büyüğü 2.7 x 1 cm'lik multiple metastatik lezyon (Nisan 2005 Abdominal BT)

lofosomid 600 mg/m² 1. gün, doksorubusin 60 mg/m² 1. gün, fluorourasil 600 mg/m² 1. gün ve 8. gün) kemoterapisi verilen hastanın Nisan 2005 tarihli değerlendirmesinde abdominal bilgisayarlı tomografi incelemesinde karaciğerde en büyüğü 2.7 x 1 cm'lik multiple metastaz ile uyumlu lezyonları mevcuttu. Stabil hastalık gözlenen hastaya Nisan 2005 tarihinde dosetaksel ve kapesitabin başlandı. 3 kür sonra parsiyel yanıt elde edilmesi üzerine kemoterapi 6 küre tamamlandı. Ancak, 6 kür sonunda stabil hastalık olarak değerlendirilen hastaya tamoksifen başlandı. 2006 yılında stabil hastalık olarak takip edilen hastanın Eylül 2007 tarihli abdominal bilgisayarlı tomografi incelemesinde karaciğerdeki metastatik lezyonlar izlenmedi (Resim 2). Tümör markerleri normal sınırlardaydı. Ekim 2007 tarihli mamografide; Sağ meme dış kesimde 17 x 7 mm boyutlarında düzensiz sınırlı dens kitle (2006 tarihli incelemeye göre gerileme) tespit edildi. Aynı tarihli meme ultrasonografisinde ise sağ memede fokal hipoekojenite alanı saptandı. Ocak 2008'de sağ lumpektomi operasyonu uygulandı. Patolojisi, infiltratif duktal karsinom, tümör çapı 1 cm, cerrahi sınırdaki tümör yok şeklinde raporlandı. Hasta halen tamoksifen tedavisi altında tam remisyonda takip edilmektedir.



Resim 2. Hormonal tedavi altında metastatik karaciğer lezyonları kayboldu (Eylül 2007 Abdominal BT)

TARTIŞMA

Metastatik meme kanserinde standart kemoterapi veya hormonal tedavi ile hastaların yalnızca %1-3'ünde uzun dönem remisyon elde edilmektedir ve ortalama sağkalım 18-24 aydır.^{4,6} Bizim hastamız tanıdan itibaren 45 aydır takip edilmekte olup literatürde de nadir olarak bildirilen uzun dönem remisyon sağlanan hastalardandır. 1983 ile 2001 arasında 640 MMK'li hastayı içeren 6 ardışık çalışmada; yaş, performans skoru, adjuvan tedavi tipi, metastatik organ ve taksanlı ilk basamak tedavi, sağkalım ile ilişkili bulunmuş.⁷

MMK'de kemoterapi ve hormonal tedavinin birbirini izleyen kullanımının uzamış sağkalım, artmış cevap oranı ve uzun remisyonla ilişkisi gösterilmiştir.^{8,9} Tanı anında karaciğer metastazı olan hastamızda hızlı yanıt elde edebilmek için ilk planda sistemik kemoterapi uygulandı. Hastaların %40-80'i başlangıç kemoterapisi yanıt verir ve bu 6-12 ay devam eder.¹⁰ Yumuşak doku ve kemik metastazları kemoterapiye iyi yanıt veren bölgeler olarak bildirilirken karaciğer metastazlarında daha düşük yanıt oranları bildirilmektedir. Sitotoksik tedavinin özellikle premenapozal kadınlarda estrogen düzeyleri azaltıp gonotropin düzeylerinin yükseltmek gibi bazı endokrin etkileri vardır.⁸ Doksorubisin içeren rejimler MMK'de doksorubisin içermeyen rejimlere göre daha etkili olup, yanıt oranları %50-80 ara-

sındadır. Doksorubisin ve alkilleyici ajan içeren rejimlerin medyan sağkalımı 17-25 aydır.¹¹ CAF kemoterapisi sonrası stabil hastalık olarak değerlendirildiğimiz hastamıza ikinci basamak tedavi olarak 6 kür dosetaksel ve kapicitabin kemoterapisi verdik. Yapılan çalışmalarda MMK'de taksan içeren rejimlerin sağkalıma katkısı gösterilmiştir. Beş yüz on bir hastayı içeren randomize faz III çalışmada önceden antrasiklin içeren rejimle tedavi edilen MMK'de dosetaksel ve kapicitabin kombinasyonunun tek başına dosetaksele karşı üstünlüğü gösterilmiştir.¹² Hormon reseptörü pozitif hastaların %30-70'inde hormonal tedaviye yanıt alınır. Tamoksifenin pre-postmenapozal kadınlarda ileri meme kanserinde etkinliği gösterilmiştir.² Elli yaş altında tamoksifen tedavisi kullanımı sırasında ciddi toksisite gelişmesi insidansı oldukça düşüktür. Hormonal tedaviye iyi yanıtta ileri yaş, ER ve PR pozitifliği ve metastaz yerleşimi (kemik ve yumuşak doku) olası faktörlerdir. Hastada kemoterapi sonrası amenore gelişti ve hormon profili postmenapozal dönem ile uyumluydu. Antrasiklin ve taksan içeren kemoterapi rejimleri ile yanıt alınan hastada hormon reseptör pozitifliği nedeni ile tamoksifen tedavisine geçildi. Cerrahinin özellikle bazı durumlarda sistemik kemoterapi ve hormonal tedavi ile birlikte veya sonrasında sistemik tedavinin parçası olarak yararı gösterilmiştir. Kemoterapi ve hormonal tedavi ile yanıt sağladığımız hastada lokal kontrol sağlayabilmek için lumpektomi ile kitle çıkarıldı. Operasyon sonrasında da hormonal tedavi ile devam edildi.

Sonuç olarak kemoterapi ile solid organ metastazlarında parsiyel yanıt alınan hastalarda hormonal tedavi ile lezyonlar tamamen kaybolabilir. Kemoterapide ısrarcı olmaktan ziyade erken dönemde hormonal tedavinin başlanması daha uygun olabilir. Bu vaka hayati organ metastazları nedeni ile sistemik kemoterapi ile stabil hastalık sağlanan hormon duyarlı bir hastada hormonal tedavi ile alınan dramatik cevabı nedeniyle erken hormon tedavinin önemini vurgulamak için sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ahmedin Jemal, Ram C. Tiwari, Taylor Murray, et al. Cancer Statistics. Cancer J Clin 54: 8-29, 2004.

2. Sunderland MC, Osborne CK. Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: A review. *J Clin Oncol* 9: 1283-1297, 1986.
3. Wittliff JL. Steroid hormone receptors in breast cancer. *Cancer* 53: 630, 1984.
4. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, et al. Ten-year follow up study of premenopausal women with metastatic breast carcinoma: an eastern cooperative oncology group study. *J Clin Oncol* 13: 1453-1458, 1995.
5. Rahman ZU, Frye DK, Smith TL, et al. Results and long-term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer* 85: 104-111, 1999.
6. Hortobagyi GH. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339: 974-984, 1998.
7. Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 104: 1742-1750, 2005.
8. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 4: 186-193, 1986.
9. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD002747/frame.html>.
10. Muss HB. Breast cancer and differential diagnosis of benign lesions. In: Cecil Medicine. Goldman L, Ausiello D (eds). 23rd ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007: 1501-1510.
11. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. Metastatic Breast Cancer. In: MD Anderson Manual of Medical Oncology. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA (eds). McGraw-Hill 2007: Chapter 20 .
12. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 20: 2812-2823, 2002.

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Bilim Dalı
06500, Beşevler
Ankara / TURKEY

Tel: (+90.312) 202 58 30

Faks: (+90.312) 215 87 10

e-mail: buyukberber@gazi.edu.tr