

Meme Kanseri Olgularına Jinekolojik Yaklaşım

Mustafa Coşan Terek, MD; Levent Akman, MD;
Yılmaz Dikmen, MD

ÖZET

Meme kanseri olgusu primer hastalığı yanında jinekolojik patoloji ve adjuvan tamoksifen kullanımının etkileri açısından değerlendirilmelidir. Bu derlemede çeşitli yönleri ile meme kanseri hastasına jinekolojik yaklaşım özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, tamoksifen, endometrium, over.

ABSTRACT

The patient with breast cancer should be evaluated for gynecological pathologies and the effects of adjuvant tamoxifen therapy besides her primary disease. In this review the management of breast cancer patient with regard to gynecological pathologies was summarized.

Key words: Breast cancer, tamoxifen, endometrium, ovary.

Meme kanseri, kadınlarda en sık gözlenen kanserler arasındadır. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Genel olarak insidansı 27,4/100.000 olarak belirtilirken, 80-84 yaş grubunda 420/100.000'e yükselerek en yüksek orana ulaşır. Günümüzde, tüm yaşamı boyunca kadınların %7'sinin meme kanserine yakalanacağı hesaplanmıştır¹.

Meme kanserine yakalanan kadınların %75'inde risk faktörü bulunamamıştır. Yaş, ailede meme kanseri öyküsü, benign meme hastalığı (proliferatif değişiklikler, atipili hiperplazi), endojen endokrin faktörler (erken menarş, geç menopoz, menslerin uzun sürmesi, ilk gebeliğin geç yaşta olması), ekzojen hormonlar (oral kontraseptifler, östrojen replasman tedavisi) majör risk faktörleri olarak belirtilmektedir. Meme kanseri, otuz yaşından sonra hızlı bir artışa geçer

ve seksenli yaşlara kadar devam eder. Meme kanseri tanısı alan kadınların, diğer memede kanser gelişimi beş kat artmıştır ve bu risk ilk tanıdan 15 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Birinci derece yakınlarında (anne, kızkardeş, kız çocuk) meme kanseri tespit edilenlerde risk artışı olmaktadır. Bu ailesel riskler, özellikle premenopozal ve her iki memede kanser gelişiminde fazladır. Birinci derece yakınlarında premenopozal dönemde iki taraflı meme kanseri tespit edilenlerde meme kanseri gelişimi riski %40-50 iken, tek taraflı meme kanseri tespit edilenlerde bu risk %30'dur². Meme ve over kanseri birlikteliği, birinci ve ikinci derece yakınlarında otozomal dominant geçiş gösterebilir. Bu sendromun gelişiminde BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. Benign meme hastalıklarında (epitelyal hiperplazide beş kat) ve preinvaziv meme hastalıklarında (duktal karsinoma insitu-

da %30-60) meme kanseri riski artmıştır. Meme kanserinin erkeklerde nadir gözlenmesi (1/100), puberteden önce gözlenmemesi, tedavi edilmemiş gonadal disgenezi olgularında kanserin gözlenmemesi ve biyolojik olarak aktif östrojen ve progesteron reseptörlerinin meme kanserli dokuda gösterilmesi kanserin gelişiminde hormonların etkisini gösteren bulgulardır. Erken menarş, geç menopoz, anovuluar siklus, infertil, ilk gebeliği ileri yaşlarda olan kişilerde meme kanseri insidansında artış olurken, laktasyon ve 35 yaş altında oofektomi ile azalmaktadır. Genel olarak oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri arasında ilişki gösterilememiştir. Postmenopozal dönemde, hormon replasmanı amacıyla verilen dozlarda meme kanserinde az oranda relatif risk artışı bildirilmiştir.

Meme kanseri tanısını koyarken; hastanın risk faktörleri, şikayetleri, muayene bulgularımızın yanında görüntüleme teknikleri, sitoloji ve biyopsi yardımcıdır. Hastaların çoğu, memede ele gelen kitle ile doktora başvurur. Bunun yanında meme başında erezyon, akıntı, içeri çekilme ve memede ödem olabilir. Kanser hücrelerinin çoğalarak palpe edilebilir hale gelmesi yaklaşık on yıllık süreyi içermektedir. Meme kanserinin erken tanısı prognoz ile yakın ilişkilidir. Bu yüzden erken tanının konması gerekmektedir. Memedeki lezyonların değerlendirilmesinde tanısal değeri yüksek olan ince iğne aspirasyon biyopsisi değerli bir yöntemdir. İnce iğne aspirasyonu negatif veya yapılamamışsa mutlaka açık biyopsi yapılmalıdır. Erken evrede meme kanseri tanısının konmasında en kesin teknik mammografidir. Mammografik tarama, 40-50 yaş arasındaki kadınlarda bir-iki yılda bir, 50 yaş üzerindeki kadınlarda her yıl periyodik olarak yapılmalıdır³. Birinci derece yakınlarında meme kanseri olan veya birden fazla yakınında premenopozal meme-over kanseri olanlarda taramaya en yakınımeme kanserine yakalandığı yaştan 10 yıl önce başlanmalı ve her yıl periyodik olarak tekrarlanmalıdır⁴. Mammografik tarama ile beraber klinik değerlendirme yapılması, erken dönemde kanserin teşhisinde önemlidir. Her kadın mutlaka ayda bir kendi meme

muayenesini yapmalı ve yılda birde hekim tarafından muayenesini yaptırmalıdır.

Meme dokusu, süt kanallarından ve onları çevreleyen bağ dokusundan oluşmuştur. Kanser gelişimi en sık, memenin tipik en küçük bez yapısı olan lobül ve terminal kanaldan oluşan terminal duktal-lobüler ünite (TDLU) adı verilen yapıları döşeyen epitel hücrelerinden olmaktadır. Meme kanseri, en sık memenin üst dış kadranında (%50) tespit edilir, bunu santral alan takip eder (%20). Meme kanserinin histopatolojik incelenmesinde % 63,5-80 oranında infiltratif duktal karinoma rastlanır.

Meme kanserinin evrelendirilmesinde en çok tümörün boyutu (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastazın (M) değerlendirildiği TNM sınıflaması kullanılmaktadır. Evre 1 de beş yıllık sağ kalım %96, yedi yıllık sağ kalım %92 olarak bildirilmiştir. Evre 2,3 ve 4'te bu oranlar sırasıyla %81-%71, %52-%39 ve %18-%11'dir. 2 cm'den küçük tümör boyutu, aksiller lenf bezi tutulumunun olmaması, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği, nükleer ve histolojik grade 1 saptanması, duktal ve lobuler karsinoma insitu meme kanserinde iyi prognozu gösterir.

MEME KANSERİ VE TAMOKSİFEN

Meme kanserinin, adjuvan terapi ve metastatik hastalık tedavisinde Selektif Estrojen Reseptör Modülütörü (SERM) üyesi olan tamoksifen sık kullanılmaktadır. Tamoksifen nonsteroidal yapıda bir anti-estrojendir. İlk olarak anovuluar kadınlarda, klomifen sitrat gibi ovulasyon indüksiyonu yaptığı bulunmuştur⁵. Daha sonra meme kanserli hastalarda karsinogenleri baskıladığı bulunmuştur⁶. Bugün tamoksifen hem premenopoz hem de postmenopoz meme kanserli hastalarda tüm evrelerde, endokrin tedavi seçimi olarak kullanılmaktadır. Bu hastalarda, tamoksifen tedavisine yüksek cevap oranı vardır ve hastalar tarafından iyi tolere edilir⁷. Tamoksifenin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Primer olarak anti-östrojenik etki göstermesine rağmen, orta derecede östrojenik etkisi ortaya çıkabilir. Östrojene duyarlı değişik bölgelerde farklı etkisi vardır. Bu dokuya

özel etki, endometriuma karsinojenik ve meme kanserinde anti-karsinojenik ilaç olarak kullanılması zıtlık oluşturmaktadır .

Östrojen, lipofilik yapısı ile hücre içine diffüze olur ve nükleusta reseptörü ile birleşir. Reseptöre bağlandıktan sonra, büyüme proteinleri ve progesteron reseptörlerini kodlayan genleri de içeren, bir çok genlerin ekspresyonunda güçlü transkripsiyon faktörü olarak etki eder⁸. Tümör hücrelerinden salınan bazı düzenleyici proteinler komşu hücrelerde reseptöre bağlanarak büyümeyi stimüle eder ve kendi büyüme faktörlerinin veya proteolitik enzimlerin salınması ile stromal hücrelerde metastaz ve invazyona eğilim oluşturur. Tamoksifen ile meme kanserinin tedavisinin temeli bu yolun inhibisyonuna dayanmaktadır. Tamoksifen östrojen reseptörünü bloke ederek meme kanseri hücrelerinin, hücre siklusunun Go/G₁ fazında durmasına neden olur ve kanser gelişimini yavaşlatır⁹. Tamoksifenin farklı genital dokularda, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda farklı etkileri vardır. Tamoksifen östrojen reseptörü dışında, protein kinaz C, kalmodulin ve membrana bağlı proteinler ile de etkileşir. 1996 yılında ikinci bir östrojen reseptör formu olan beta bulunmuştur¹⁰. Beta östrojen reseptörü, farklı dokularda eksprese edilir ve her iki östrojen reseptöründe farklı bağlanma özelliklerine sahiptir. Bu özellik tamoksifen ve diğer SERM'lerin farklı dokularda selektif özelliklerini göstermede katkısı olabilir. Tamoksifen aynı dokuda bile agonist ve antagonist etki gösterebilir. Meme dokusunda progesteron reseptörlerini uyararak östrojenik etki gösterirken aynı memede kanser gelişimini önleyerek antiöstrojenik etki gösterir. Tamoksifenin, dokulardaki hücre spesifik etkisini göstermesini Katzenellenbogen ve ark¹¹, steroid hormonları ligand, reseptör ve efektör olarak üç bölüme ayırarak açıklamışlardır.

Tamoksifenin anti-östrojenik etkisi, östrojen reseptör düzeylerini azaltması ile ilişkili gözükmektedir, ek olarak tamoksifenin direk sitolitik etkisi veya TGF-alfa ve ILGF-1 gibi lokal büyüme faktörleri gibi etkisi olabilir¹².

Tamoksifenin agonistik ve antagonistik etkileri, hastanın postmenopozal dönemde olması gibi değişik faktörler sonucunda oluşan çevredeki östrojen konsantrasyonuna bağlıdır. Etki mekanizmasındaki bu karışıklık genital yan etkilerinde de gözlenmektedir.

Premanopoz ve postmenopozal hastalarda vagina, östrojen reseptörü içeren non-keratinize squamöz epitel ile döşelidir. Epitelin yüzeyel ve orta tabakası, sadece östrojen varlığında glikojen depo ederler. Östrojen ile uyarılmış vaginal epiteldeki zengin glikojenden oluşan, tekrarlayan vulvovajinal kandidiazis yaşlı kadınlarda nadir görülürken, sadece postmenopozal dönemde tamoksifen kullanan kadınlarda gözlenir¹³. Postmenopozal meme kanserli hastalarda tamoksifen kullanımı, vajinal epitel üzerine östrojenik etki gösterir ancak vaginal kuruluk ve disparanü gibi olumsuz cinsel etkilerle de beraberdir. Premenopozal meme kanserli tamoksifen kullanan hastalarda, tamoksifen vaginal epitel üzerine anti-östrojenik etki göstermiştir ve vaginal kuruluk ve disparanü bildirilmiştir¹⁴. Vajinal kuruluğun giderilmesinde kanda ölçülebilir düzeyde östriol artışına neden olan lokal östrioller yerine vajinal kuruluğu belirgin derecede azaltan lumbrikanlar tercih edilmelidir.

Tamoksifen kullanan meme kanserli hastalarda, artmış bir endometrial kanser riski çalışmalarla gösterilmiştir. Curtis ve ark¹⁵ tarafından yapılan geniş bir çalışmada tamoksifenle tedavi edilen meme kanserli kadınlarda, endometrium kanseri riskini tamoksifen kullanmayanlara göre daha fazla bulmuştur. Ayrıca tamoksifen ile tedavi sırasında gelişen endometrial kanserin daha ileri evre ve kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir¹⁶. Postmenopozal kadınlarda tamoksifen östrojenik etki gösterir ve endometrial kanser riskinde artış oluşturur. Cheng ve ark¹⁷ premenopozal ve postmenopozal tamoksifen kullanan anormal kanaması olan hastaların endometrial bulgularını karşılaştırmışlar ve premenopozal hastalarda tamoksifen kullananlar ile kullanmayanlar arasında fark bulamamışlardır. Tamoksifen, anti-östrojenik etki ile premenopozal dönemdeki kadınların yaklaşık yarısında menstrasyon düzensizlikleri, oligomenore ve amenore oluşturabilir. Sadece, düşük serum östrojen düzeyi

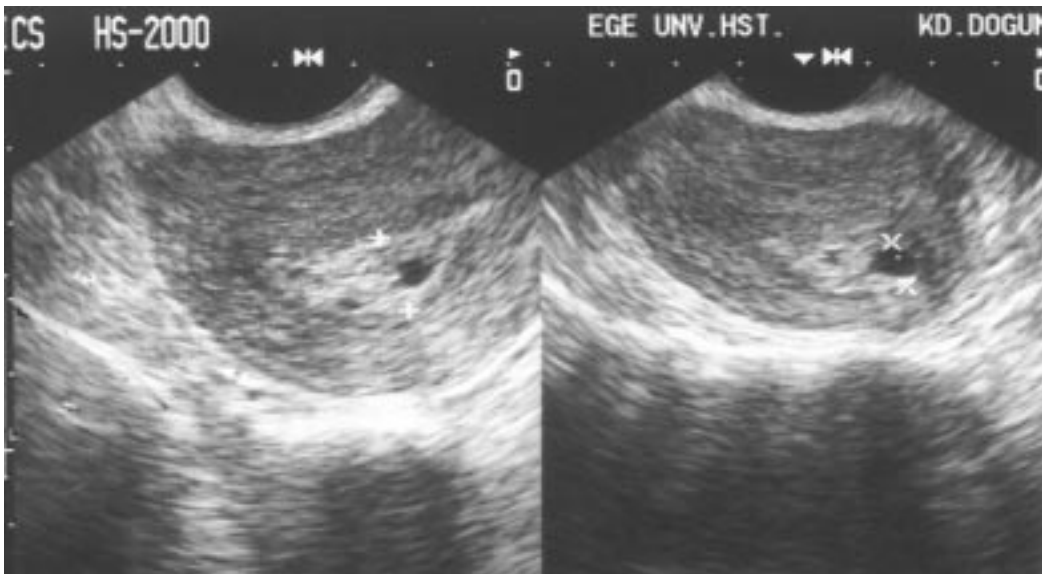
olan premenopozal hastalarda artmış endometrial kanser riski bildirilmiştir¹⁸. Uzun süre tamoksifen maruziyeti sonucunda, endometrial patoloji sıklığı artar ve sonografide endometriumda karmaşık görüntülere yol açar. Bu da sonografi ile kanser teşhisini zorlaştırır. Postmenopozal dönemde tamoksifen kullanan hastaların %90'ında transvajinal sonografide endometrial patoloji düşündürecek endometrial kalınlıkta artış ve düzensiz ekojenite (İsviçre peyniri görünümü) izlenir¹⁹ (Resim 1). Hastaların sonografik, histeroskopik ve histolojik bulguları arasında uyumsuzluk bulunur. Tamoksifen kullanımı sonrasında görülme sıklığı artan endometrial hiperplazi ve endometrial polip hastaların sadece %10-15'inde görülür ve nadiren karsinoma dönüşebilir. Postmenopozal meme kanseri olan tamoksifen kullanan hastalarda, yapılan çalışmada sonografide kistik kalınlaşmış endometrium, histeroskopide atrofik düz endometrium ve histerektomi materyalinde karakteristik yoğun stroma, sıvı dolu kistler ve dilate bezler gözlenmiştir.²⁰ Görüntüleme bu uyumsuzluk hastalara gereksiz histeroskopi ve endometrial örnekleme gibi invaziv girişimlerin yapılmasına neden olur. Sıklık progesteron uygulamasında tamoksifenin endometriumda yaptığı anormallikleri geri döndürmede başarısız bulunmuştur.

Postmenopozal tamoksifen kullanımı sonrasında

ortaya çıkan en sık endometrial patoloji, endometrial poliptir. Brinton-Shental ve ark'²¹ oluşan bu poliplerin %10,7 oranında malignite ile ilişkisini göstermişlerdir. Ayrıca önceden hormon replasman terapisi kullanan ve uzun süre tamoksifen kullanan olgularda tekrarlayan endometrial polip gelişimi daha sık gözlenmiştir.

Endometriozis, genelde reproduktif dönemde gözlenen östrojen bağımlı bir hastalıktır. Tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda adenomyoz, endometrioz ya da her ikisinin birlikteliği bildirilmiştir. Bu hastalarda myometrial hacim artabilir ve uterin myomlar büyüyebilir²².

Tamoksifen, premenopozal overde, klomifen sitrat gibi serum östrojen ve progesteron düzeylerini yükseltir. Ancak hipotalamik-pitüiter-over aksından bağımsız olarak östrojen artışı yaptığı için klomifen gibi FSH ve LH yükselmesine neden olmaz. Tamoksifen klomifen gibi östrojen reseptörüne tutunmak için yarışır ve anti-östrojenik etki gösterir. Tamoksifenin direkt etkisini de, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (ILGF1) aracı olabilir. Tamoksifen granuloza hücrelerinde etkili olan ILGF1'in, gen ekspresyonunu artırır²³. Tamoksifen ile tedavi edilen premenopozal hastalarda overde kist gelişimi seriler halinde bildirilmiştir. Takip edilen 142 meme kanserli hastada; tamoksi-



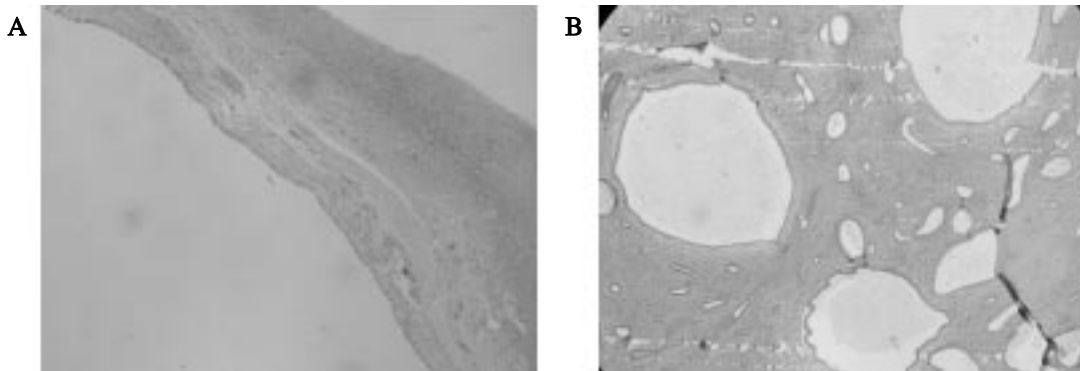
Resim 1- 65 yaşında bir yıldır tamoksifen kullanan meme kanseri olgusundaki transvajinal sonografik endometrial görünüm.

fen ile tedavi edilmiş 60 premenopozal kadının %40'ında over kisti tespit edilmiş. Buna rağmen tamoksifen kullanan 82 postmenopozal hastada over kisti gözlenmemiştir²⁴. Asemptomatik, tek taraflı ve basit kistler takip edilmelidir ve bu kistlerde cerrahi girişim nadiren gerekmektedir. Resim 2'de 43 yaşında invaziv duktal karsinom nedeniyle bir yıldır tamoksifen kullanan ve takiplerinde endometrial hiperplazi ve persiste over kisti saptanması sonucu ameliyat edilen bir hastadaki basit endometrial hiperplazi ve lutein kisti patolojik kesitleri gösterilmiştir. Meme kanserli hastalarda over kanseri riski artmıştır. Kliniğimizde, Kazandı ve ark²⁵ tamoksifen kullanan meme kanserli 38 postmenopozal hastadan 5'inde over kisti gözlemiş ve laparotomi sonrasında histopatolojik olarak hepsi basit kist saptanmıştır. Mc Gonigle ve ark²⁶ tamoksifen ile tedavi edilen meme kanserli hastaların oofektomi sonuçlarını incelemiştir. Tamoksifen tedavi süresi ile over kisti saptanması arasında ilişki saptamamışlardır. Ancak Fisher ve ark²⁷ endometrial kanserli hastalarında, tamoksifen tedavisinin ilk 9 ay içinde geliştiğini bildirmişlerdir. Bu yüzden endometrial hastalık için, mutlaka tamoksifen öncesi biopsi ya da sonografi ile değerlendirilme gereklidir. Mourtis ve ark²⁸ meme kanserli tamoksifen kullanan hastalarda, over kist yapılarını incelemişler. Yüksek östrodiol seviyeleri, genç yaş ve yüksek doz kemoterapi uygulanmayan hastaları over kisti ile ilişkili bulmuşlardır. Postmenopozal hastalar-

da östrojen düzeylerinde artış olmadan nasıl over kisti geliştiği kesin bilinmemekle beraber endometrium üzerindeki direk etkisine benzer olarak artmış östrojen reseptör düzeyi ile ilişkili olduğu varsayılır. Tamoksifen başladıktan 3-6 ay sonra transvajinal sonografik bakı yapılmalı ve takipte overde kist gelişiminin saptanması amacıyla olgular yıllık takip edilmelidir. BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlu hastalar daha dikkatli takip edilmeli, sağladığı fayda tam gösterilememişse de yıllık sonografik görüntüleme yapılmalıdır²⁹.

Tamoksifenin anti-östrojenik etkileri nedeniyle, hastaların çoğunun sıcak basması, eklem ağrısı, baş ağrısı, vajinal kuruluk gibi subjektif yakınmaları mevcuttur. Sıcak basmaları, tamoksifen kullanan hastalarda postmenopozal dönemde olanların vazomotor dengesizliği arttırarak, premenopozal dönemde olanlarda yeni yakınmalar ile sonuçlanır. Sıcak basmalarında hormon replasman terapisi meme kanserli hastalarda önerilmez. Selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin (SSRI) bu hastalarda olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir.

Son zamanlarda tamoksifenin kognitif işlevlere etkileri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Paganini ve ark³⁰ yaşları 57-75 arasında değişen, 710'u tamoksifen kullanan 1163 meme kanserli hastaya kognitif testler (saat çizme, kutu çizimini taklit etme, görüntü tasviri-hafıza) uygulamıştır. Geçmişte tamoksifen kullananlar ile hiç kullanmayanlar arasında fark bulun-



Resim 2: 43 yaşındaki olgu memede invaziv duktal karsinom nedeniyle takip edilmekteydi. Olguya basit endometrial hiperplazi ve üç aylık takipte regrese olmayan over kisti nedeniyle total histerektomi ve bilateral salpingooofektomi yapıldı. A kesitinde küçük büyütmeye lutein kisti B kesitinde basit endometrial hiperplazi izlenmektedir (H&E).

mazken, o anda kullananlar özellikle tasvir etme kognitive testinde daha düşük puanlar almışlardır (P=0,03). Sonuçta, tamoksifen kullanımının kogniti- ve işleri olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir.

Tamoksifen kullanımı bir kontraseptif yöntem değildir. Bu yüzden, tamoksifen ile gebeliklerin bildirildiği premenapozal dönemdeki hastalarda amenore gelişse bile ve ayrıca tamoksifenin teratojenik etkisi nedeniyle kontrasepsiyon kullanılmalıdır³¹.

Meme kanserli, özellikle östrojen pozitif olan hastaların tedavisinde ve metastazların önlemedeki olumlu etkisi nedeniyle tamoksifen meme kanserli hastaların tedavisinde tartışılmazdır. Hastalara tamoksifen başlamadan önce mutlaka pelvik değerlendirme yapılmalıdır. Hastalarda oluşabilecek over kisti ve eşlik edebilecek endometrial patoloji için yıllık sonografik takip yapılmalıdır. Ayrıca, yıllık pelvik değerlendirme ve servikal sitoloji de eklenmelidir. Postmenopozal hastalarda herhangi bir kanlı akıntı veya kanamada, sonografi bulgularına bakılmaksızın histereskopi ve endometrial örnekleme yapılmalıdır. Premenopozal hastalara, düzensiz kanamalarda hastanın mutlaka bir jinekolog tarafından görülmesi öğretilmeli ve endometrial örnekleme yapılmalıdır. Pipelle biopsi meme kanseri olgularında yetersiz örnek sağlayacağı için tercih edilmemelidir.

MEME KANSERİ VE HORMON REPLASMAN TERAPİSİ

Günümüzde, toplumlarda yaşam beklentisi giderek artmıştır. Bunun sonucunda, klimakterik döneme giren ve menopoz sonrası yaşam süresi uzayan kadın sayısı artmıştır. Son yıllarda periyodik mammografik taramaların da yapılması ile erken evre meme kanserinin saptanması artmıştır. Son yıllarda giderek yaygınlaşan, postmenopozal dönemde hormon replasmanı kullanımının memeye olan etkisi araştırılmaktadır. Postmenopozal dönemde gözlenen, koroner kalp hastalığı ve osteoporozla bağlı kırık riski hormon replasman terapisi (HRT) ile azalmaktadır. Ayrıca ürogenital, vazomotor (terleme, sıcak basması) semptomlar ve seksüel sorunlar da tedavi edilebilir. HRT ile me-

me ve uterus kanserinde ve bunlara bağlı ölümlerde artışlar gösterilmesine rağmen, koroner kalp hastalığı ve femur başı kırıklarına bağlı ölümleri daha büyük bir oranda azaltır³². Meme kanseri ve HRT ile ilgili birçok araştırmaya mevcuttur.

Meme kanseri, en sık memenin terminal ductal-lobüler ünitesinden (TDLU) gelişir. Hofseth ve ark³³ 56 premenopozal ve 86 postmenopozal (östrojen, östrojen ve medroksiprogesteronasetat, HRT almayan olarak üç grup hasta oluşturarak) kadının benign meme biyopsilerini incelemiştir. Bu meme biyopsilerine; proliferasyon belirteci olarak, PCNA (antiproliferating nuclear cell antigen) ve Ki67 antikoru uygulamıştır. Premenopozal dönemdeki hastalarda luteal fazda TDLU'de Ki767 ve PCNA pozitifliği, foliküler faz ve duktusa oranla daha fazla bulunmuştur. HRT almayanlara göre, östrojen ya da östrojen-progesteron kombinasyonu alanlarda meme epitel yoğunluğunda ve epitelde PCNA tutulumunda artış vardır. Östrojen-progesteron kombinasyonu alanlarda, sadece östrojen alanlara göre PCNA ve Ki67 tutulumu belirgin artmıştır. Östrojen ve progesteron kombinasyonu alanlarda, sadece östrojen ya da HRT almayanlara göre meme epitel hücre proliferasyonunda ve meme epitel hücre yoğunluğunda daha fazla artış saptanmıştır. Östrojen ve progesteron kombinasyonu memenin TDLU'ne lokalize proliferatif etki gösterir. TDLU'da meme kanserinin en sık geliştiği bölümdür.

Östrojen ile periduktal stroma etkilenir ve meme duktus epitelinde proliferasyon ve differansiyasyon meydana gelir. Progesteron, bu ana duktus epitelinde proliferasyonu azaltıp, differansiyasyonu artırır³⁴. Östrojen ile beraber duktusların distalinde lobülo-alveolar yapının gelişimini artırır. HRT ile memede olan bu değişiklikler sonrasında, ortalama dört aylık tedaviyi takiben östrojen ve progesteron kombinasyonu alan hastalarda diffüz dansite artışı, sadece östrojen alan hastalarda kist oluşumunda artma ya da kist boyutlarında artma meydana gelir. Dansite artışı memede kanser gelişimini 4-6 kez artırır ve mammografinin sensitivitesini azaltır. Bunun sonucunda hastaya gereksiz mammografi tekrarına ya da biyopsi alınma-

sına neden olur. HRT'nin kesilmesinden sonra memedeki bu değişiklikler geri döner. Nagao ve ark³⁵, mammografide artmış dansiteye sahip Japon kadınların, düşük dansiteli olanlara göre meme kanseri riskinde belirgin artışı göstermişlerdir (RR=2.83, 95%CI=1.33-5.98). Kliniğimizde, Şendağ ve ark³⁶, farklı hormon replasman tedavisi alan 216 postmenopozal kadında mammografik dansiteleri incelemiştir. Mammografik dansite artışını, sürekli kombine HRT alanlarda (%31), sadece östrojen alanlara (%3.9) göre daha fazla bulmuşlardır. Aralıklı sürekli kombine HRT veya tibolone kullananlarda belirgin dansite artışı gözlenmemiştir. Sürekli kombine HRT kullananlarda, dansite artışının seçilen progestin türüne bağlı olarak değiştiğini belirtmişlerdir (dansite artışı noretistronasetat'ta %34 ve medrokiprogesteron asetat'ta %23).

Meme kanseri ve HRT kullanımı ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma mevcuttur. HRT kullanımı ve meme kanseri arasında ilişkiyi gösteren, 51 kohort ve olgu-kontrol çalışmanın meta analizi incelenmiştir³⁷. Çalışma 52,705 meme kanserli ve 108,411 sağlıklı kadını içermektedir. Hastaların %82'sine sadece konjuge östrojen verilmiştir. HRT'yi o an veya yakın zamanda kullananlarda her yıl için RR: 1,023 (1,01-1,036), HRT'yi beş yıl veya daha fazla kullanım sonrası meme kanserinde RR:1,35 (1,21-1,49) artış bulunmuş ve HRT'yi bıraktıktan 5 yıl sonra meme kanseri riskinin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, kümülatif insidans olarak HRT kullanmayan 50-70 yaş arası kadınlarda 1000 kadında yılda 45, 50 yaşında HRT'ye başlamış, 5 yıl kullanmış olanlarda 1000 kadında yılda 47, HRT'yi 10 yıl kullanmış olanlarda 1000 kadında yılda 51, HRT'yi 15 yıl kullanmış olanlarda 1000 kadında yılda 57 olarak belirtilmiştir. Vücut ağırlığı ve BMI ile ilgili HRT ve meme kanseri arasındaki ilişki değişiklik göstermektedir. Özellikle uzun süre HRT alan ve BMI'i 25 kg/m² den daha az kadınlarda rölatif risk artmıştır.

HRT kullanımı ile beraber alkol alımı, meme kanseri etyolojisinde birçok çevresel faktörden biridir. HRT ile beraber günde 30-60 gr alkol alımı meme

kanserinde RR:1,41 artışa neden olduğu bildirilmiştir³⁸.

Yaşları 55-59 arasında değişen, 37,105 sağlıklı postmenopozal kadını içeren geniş popülasyon tabanlı çalışmada³⁹, kanser ve mortalite sonuçları açısından 11 yıl izlenmiştir. 1520 meme kanseri tanısı konmuştur. Ne 5 yıldan kısa süre, nede 5 yıldan uzun süreli karşılanmamış östrojen kullananlarda artmış riskle ilişkili bulunmamıştır.

290.508 kadını içeren bir kohort çalışmada⁴⁰, kadınlar 1990-1992 yıllarından 1997 yılına kadar takip edilmiştir. Takip süresince 1145 kadında meme kanseri gelişmiştir. Herhangi bir zaman aralığında, HRT kullanan 3663 kadında meme kanseri riski artışı saptanmıştır (RR: 1,35). Meme kanseri riski HRT kullanımından 4 yıl sonra artmaya başlamakta ve HRT'yi bıraktıktan 5 yıl sonra risk ortadan kalkmaktadır.

Son epidemiyolojik çalışmalarda östrojene, progesteron eklenmesinin meme kanseri riskini arttırdığı bulunmuştur. Sadece östrojen kullanan veya kombine HRT kullanan kadınlar karşılaştırıldığı bir çalışmada⁴¹, 4 yıldan daha az süreli HRT kullanımının meme kanseri riskinde artışı sınırladığı, sadece östrojen kullananlarda meme kanseri RR: 1,2 (1,0-1,4) ve kombine HRT alan kadınlarda RR:1,4(1,1-1,8) olarak bulunmuştur.

Uzun dönem süren bir kohort çalışmada⁴², kombine HRT kullanımından sonra zamana bağlı olarak meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. 6 yıldan daha fazla HRT kullananlarda RR:1,7(1,1-2,6) dir. Son yapılan olgu-kontrollü 5298 olgulu geniş bir çalışmada⁴³, sadece östrojen kullananlarda meme kanserinde RR artışı %2, kombine HRT kullananlarda %4 olarak bildirilmiştir.

Benign meme hastalığı olanlarda HRT kullanımı ile meme kanserinde artış gösterilememiştir⁴⁴

Women's Health Initiative (WHI)⁴⁵ çalışmasında, Amerika'da 16608 sağlıklı postmenopozal kadın seçilmiştir. 8506 kadına konjuge etinil estrodiol+medroksiprogesteron asetat ve geri kalan gruba plasebo başlanmıştır. Hastaların takibi süresince, invaziv meme kanserinde istatistiksel olarak sınır değerinde artış ol-

duğu için çalışma 5,2 yıl sonunda (1993-1998) durdurulmuştur. 5,2 yıllık izlem sonunda meme kanserinde RR artışı 1,26 bulunmuştur. Onbin kadın-yılında gözlenen meme kanserli hasta sayısı 8'dir. Bu sonuç mortalite yönünden 2 grup arasında farklı bulunmamıştır.

İngiltere'de yapılan Milyon Kadın Çalışmasında⁴⁶, 3 yılda bir tarama mammografisi yapılan 1,084,110 kadın, 1996-2001 tarihleri arasında mammografi öncesi doldurulan anket formları dikkate alınarak kanser ve ölüm insidansı bakılmıştır. Ortalama 2,6-4,1 yıllık izlem sonrasında gelişen invaziv meme kanseri riski, HRT almayan grupta rölatif risk 1 iken, geçmişte kullananlarda risk artışı gözlenmezken (RR:1,01), halen sadece östrojen kullananlarda RR:1,3, östrojen+progesteron kullananlarda RR:2,0, Tibolonda RR:1,45 bulunmuştur. HRT kullanan grupta en belirgin risk artışı östrojen+progesteron grubunda saptanmıştır. HRT kullanmaya devam eden hastalarda, meme kanseri riski kullanım süresi ile artmaktadır. Sıra ile östrojen ve östrojen+progestinde; bir yıldan kısa sürede kullananlarda 0.81-1.45, 1 ile 4 yıl arasında kullananlarda 1.25-1.74, 5 ile 9 yıl arası kullananlarda 1.32—2.17, 10 yıldan fazla kullananlarda 1.37-2.31 olarak bulunmuştur.

Meme kanserli hastalarda, özellikle premenopozal hastalarda tedavi sonrasında vazomotor semptomlar daha fazla olmaktadır. Ek olarak, ürogenital ve seksüel sorunlar oluşmaktadır. Meme kanserli hastalar nüks ve ikinci olarak gelişebilecek primer meme kanseri açısından risk altındadırlar. Meme kanseri tanısından sonra hastalarda HRT'nin etkisi konusunda fazla çalışma bulunmamaktadır.

Meme kanseri sonrasında HRT kullanan hastalarla ilgili yapılan sınırlı retrospektif yayınlar mevcuttur. Eden ve ark'⁴⁷ meme kanseri hikayesi olan, kombine sürekli östrojen+progesteron replasman tedavisi alan 90 olguluk grupta 6 hastada, DiSaia ve ark'⁴⁸ meme kanser hikayesi olan östrojen+ progesteron replasman tedavisi alan 41 olguluk grupta 6 hastada rekkürens bildirmişlerdir.

Gorins ve ark'⁴⁹, randomize prospektif çalışmalarda 230 meme kanserli hastaya östrojen+progesteron başlamışlardır. Hastalara HRT başlarken bilinen dışlama kriterleri ile beraber en az 2 yıllık hastaliksız sağ kalım olan hastalar seçilmiştir. Çoğunlukla hastalara, ileri derece osteoporoz veya kardiyovasküler şikayetler nedeniyle HRT başlanmıştır. Hastalar ortalama 2,5 yıl takip edilmiştir. 39 hastada HRT tedavisi kesilmek zorunda kalınmıştır. Bunlardan 22 hastada ciddi yan etkiler ve 17 hastada relaps (7 lokal, 6 karşı memede, 4 metastaz) gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda HRT alan ve almayan grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Vasilopoulou-Sellin ve ark'⁵⁰, postmenopozal, östrojen reseptörü negatif, evre1-2 olan ve en az iki yıl hastaliksız sağkalım olan 39 meme kanserli 280 kontrol gruplu prospektif çalışmasında, hastalara HRT olarak 0,625 mg konjuge etinil estradiol başlamış ve en az iki yıl takip etmiştir. Takip süresince 1 hastada rekkürens gelişmiştir. İlk tanısı duktal, östrojen reseptörü negatif olan meme kanserli hastada, ilk tanıdan 72 ay sonra Östrojen replasma tedavisinden 27 ay sonrasında lobüler, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri gelişmiştir.

Ellen ve ark'⁵¹ yaptığı çalışmada meme kanseri sonrasında HRT kullanan kadınlarda nüks riski, meme kanserine bağlı ölüm riski ve toplam mortaliteye etkisi kullanmayanlara göre daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada HRT'nin yararlı etkisi tam açıklanamamıştır. Meme kanserindeki hücrelerin çevrelerindeki, östrojenden bağımsız olarak hücre içindeki östrojen düzeyini düzenledikleri⁵² ve bu yüzden eksojen östrojenin tümör büyümesine etkisinin olmadığı belirtilmiştir⁵³.

Meme kanserli hastalarda, gebeliğin genelde prognozu kötü yönde etkilediği kabul edilir. Verilere göre gebelikte anjojmanın ileri evre meme kanserine yakınlık oluşturduğu belirtilmektedir. Ancak çalışmalarda gebe olanlarla, olmayanlar arasında karşılaştırma yapıldığında meme kanserli hastalarda aynı sonuçlar bulunmaktadır. Mueller ve ark'⁵⁴ çalışmada, 45 yaşından küçük, 438 doğum yapan hasta; 2775

doğum yapmayan hasta ile karşılaştırılmıştır. Eğer doğum, tanıdan 10 ay sonra meydana gelmişse meme kanserinden ölüm anlamlı olarak düşük bulunmuştur (RR:0,54). Tanı anında gebe olan kadınlarda mortalite oranı kontrol grubu ile aynı bulunmuştur(RR:1.1). Meme kanserli hastalarda gebelik önerilmemekle beraber gebeliğin mortaliteyi arttırdığı, nüks ortaya çıkardığına dair bulgular bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics, 1994. *CA-A Cancer J Clin* 1994;44:7.
2. Mesko TW, Dunlap JN, Sutherland CM: Risk factors for breast cancer. *Comp Ther* 1990;16:3
3. Tucker AK. Implications of population screening for breast cancer. In: Tucker AK, ed. *Textbook of mammography*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993;310-315
4. Moskowitz M. Guidelines for screening for breast cancer. Is a revision in order ? *Radiol Clin North Amer* 1992;30:221-233
5. Klopper A, Hall M. New synthetic agent for the induction of ovulation: Preliminary trial in women. *BMJ* 1971;2:152-4.
6. Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976;12:419 -24.
7. Sunderland MC, Osborne CK. 'Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review'. *J Clin Oncol*. 1991;9:1283.
8. Parker MG, Fawell SE, Lees JA, White R, Emmans CE, Danielian P. Function of estrogen receptor as a transcription factor: A target for antiestrogens. In: Brugge J, Curran E, McCormick F, eds. *Origins of human cancer: A comprehensive review*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991:667-74.
9. Green S, Chambon P. Nuclear receptors enhance our understanding of transcription regulation. *Trends Genet* 1988;4:309 -14.
10. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392:49 -53
11. Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: Interaction with multiple effector sites as a basis for the cell- and promoter-specific action of these hormones. *Mol Endocrinol* 1996;10:119 -31.
12. Jordan VC.: 'Long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer'. *Breast cancer Res Treat*, 1990; 15: 125.
13. Sobel JD, Chaim W, Leaman D. Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long-term tamoxifen in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;88:704-6.
14. Ganz PA, Coscarelli A, Fred C, Kahn B, Polinski ML, Petersen L. Breast cancer survivors: Psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:183-99
15. Curtis RE, Boice JD, Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF. Second cancers after adjuvant therapy for breast cancer [brief communication]. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:332- 4.
16. Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risk of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)*. *Int J Cancer* 1998;76:325-30.
17. Cheng WF, Lin HH, Thorng PL, Huang SC. Comparison of endometrial changes among symptomatic tamoxifen-treated and nontreated premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1997;66:233-7.
18. Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Iveson T, Gregory RK, Dowsett M. Variation in endometrial thickening in women with amenorrhea on tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48:81-5.
19. Mourits MJE, Van der Zee AGJ, Willemse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EGE. Discrepancy between ultrasonographic and hysteroscopic and pathologic endometrial findings in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21- 6.
20. Carter JR, Twiggs LB. The role of transvaginal sonography in gynecologic oncology. In: Studd J, ed. *Progress in obstetrics and gynaecology*. Vol 10. London: Churchill Livingstone, 1993:341-57.
21. Biron-Shental T, Tepper R, Fishman A, Shapira J, Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):382-6.
22. Dilts PV, Hopkins MP, Chang AE, Cody RL. Rapid growth of leiomyoma in patient receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:167- 8.
23. Hung TH, Pollak M: Insulin like growth factor 1 gene expression in the uterus is stimulated by tamoxifen and inhibited by the pure antiestrogen ICI 1827780' *Cancer Res*, 1993;53:5589.
24. Mourits MJE, De Vries EGE, Willemse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, Sluiter WJ, et al. Ovarian cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1761- 4.
25. Kazandı M, Sendağ F, Akercan F, Terek MC, Ozsaran A, Dikmen Y.: Ovarian cysts in postmenopausal tamoxifen-treated breast cancer patients with endometrial thickening detected by transvaginal sonography.' *Eur J Gynaec Oncol*, 2002; 23: 257-260.

26. McGonigle KF, Vasilev SA, Odom-Maryon T, Simpson JF. 'Ovarian histopathology in breast cancer patients receiving tamoxifen'. *Gynecol Oncol* 1999;73:402.
27. Fisher B, Contantino JP, RedmondoCK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM.: 'Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer women: Findings from the national surgical breast and bowel project. (NSABP) B-14' *J Natl Cancer Inst*, 1994;86:527.
28. Mouritis MJ, de Vries EG, Willemse GH, ten Hoor KA, Hollema H, Sluiter WJ et al.: 'Ovaria cysts in women receiving tamoxifen for breast cancer' *Br J Cancer* 1999;79:1761.
29. Mourits MJ, De Vries GE, Willemse HB et al. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: A review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-866.
30. Paganini-Hilla A, Clark LJ. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:165-76.
31. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, Shanberg AM. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet* 1997;350:183.
32. Gorsky RD, Koplan JP, Peterson HB, Thacker SB: Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83:161.
33. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR et al. Hormone Replacement Therapy with Estrogen or Estrogen plus Medroxyprogesterone Acetate Is Associated with Increased Epithelial Proliferation in the Normal Postmenopausal Breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4559-4565.
34. Guyton AC : *Textbook of medical physiology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company . 1981
35. Nagao Y, Kawaguchi Y, Sugiyama Y et al. : 'Relationship between mammographic density and the risk of breast cancer in Japanese women: A case-Control Study *Breast Cancer* 2003; 10: 228-233.
36. Sendag F, Terek MC, Ozsener S. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001;76: 445-450.
37. Collaborative Group on hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy-collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
38. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Alcohol and breast cancer in women.: A pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279: 535-540.
39. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with favorable histology. Results of the Iowa Women's Healthy Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-2097.
40. Olsson H, Bladstrom A, Ingvar C et al. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer* 2001; 85: 674-677.
41. Schairer C, Lubin J, Troisi R et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-491.
42. Persson I, Weiderpass E, Bergkvist L. Risks of breast and endometrial cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *Cancer Causes Control* 1999; 10 253-260.
43. Newcomb PA, Titus-Ernsthoff L, Egan KM. Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11:593-600.
44. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
45. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. 'Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial'. *JAMA* 2002;288:321-333.
46. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
47. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause* 1995;2:67-72.
48. DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T et al. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors. A cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1494-8.
49. Gorins A, Espie M, Bedairia N et al. Hormone replacement therapy in breast cancer patients : A study of 230 patients, with a case-control study. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:614-9.
50. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN et al. Estrogen replacement therapy after localized breast cancer : clinical outcome of 310 women followed prospectively. *J Clin Oncol* 1999;17:1482-7.
51. Ellen SO, Rossing MA, Daling JR et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J National Cancer Ins* 2001;93:754-762.
52. Blankenstein MA, Maitimu-Smelee I, Donker GH. On the significance of in situ production of estrogens in human breast cancer tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41.891-6.
53. Cobleigh MA. Hormone replacement therapy and non-hormonal control of menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Cancer Treat Res* 1998; 94: 209-30.
54. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:131-40.