

A várandósság alatti emlőrák kezelése

SZÉKELY BORBÁLA DR.^{1, 2} ■ LANGMÁR ZOLTÁN DR.^{1, 3}
 SOMLAI KRISZTIÁN DR.¹ ■ SZENTMÁRTONI GYÖNGYVÉR DR.¹
 SZALAY KLÁRA DR.¹ ■ KOROMPAY ANNA DR.² ■ SZÁSZ A. MARCELL DR.²
 KULKA JANINA DR.² ■ BÁNHIDY FERENC DR.³ ■ DANK MAGDOLNA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Radiológiai és Onkoterápiás Klinika,
²II. Patológiai Intézet, ³II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Terhességi emlőráknak a várandósság ideje alatt, illetve a szülést követő egy éven belül kialakuló rosszindulatú emlődaganatot nevezünk. Háromezer várandós nőből körülbelül 1-ben alakul ki. A tumor incidenciája növekedő tendenciát mutat, amelyben elsősorban a gyermekvállalás egyre későbbi életkorra való kitolódása játszhat szerepet. A várandós állapot késlekedést okozhat mind a diagnózis felállításában, mind a megfelelő kezelés elindításában. Közleményünkben egy 30 éves nőbeteg esetét ismertetjük, aki első terhességének 21. hetében önvizsgálat során észlelte a jobb emlő bőrének gyulladással elváltozását, és a hónaljárokban levő megnagyobbodott nyirokcsomókat. Az antibiotikus kezelésre a páciens panaszai nem javultak, ezért az axillaris képlet vékonytű-aspirációs citológiai vizsgálatát végezték el, amelynek során metasztatikus emlőrák igazolódott. A klinikánkon végzett vizsgálat során cT4 cN3 lokoregionális kiterjedésű daganatot véleményeztünk. Az emlő bőrének elváltozása gyulladással elváltozásra utalt, emellett axillaris, valamint supraclavicularis nyirokcsomó-konglomerátumot is tapintottunk. A core-bioptátum értékelése során hormonreceptor-negatív, Her-2-pozitív, grade III differenciáltságú invazív carcinoma igazolódott. Neonatológiai és onkológiai konzíliumot követően a beteg úgy döntött, hogy a várandósság alatt elzárkózik a kemoterápiás kezeléstől, ezért a 30. gesztációs héten elektív császármetszést végeztünk. A további vizsgálatok távoli áttétet nem igazoltak, így primer szisztémás kemoterápiát kezdtünk, majd ezt követően mastectomia és axillaris blokkdiszekció történt. Az eltávolított emlőállományban visszamaradt tumort a kórszövettani vizsgálat során már nem azonosítottunk, a szöveti kép alapján komplett patológiai remissziót véleményeztünk. A sugárkezelés befejezése után trastuzumabkezelést indítottunk. Az ellenőrző vizsgálatok a páciensnél eddig sem helyi kiújulást, sem távoli áttétet nem igazoltak. Az újszülött generalizált izomtónus-eloszlási zavarok miatt jelenleg is fejlődésneurológiai gondozás alatt áll.

Kulcsszavak: terhességi emlőrák, kezelés, kemoterápia, prognózis

Treatment of pregnancy associated breast cancer

Pregnancy-associated breast cancer (PABC) is defined as cancer of the breast diagnosed during pregnancy and up to 1 year postpartum. The crude incidence is 1/3000 pregnant women. As women delay childbearing the incidence of PABC increases with age. Young patients with PABC do not have worse prognosis compared with those with non-PABC; however, pregnancy can contribute to a delay in breast cancer diagnosis, evaluation, and treatment. Primary care physicians and gynecologists should be careful in the thorough workup of breast symptoms in the pregnant population to expedite diagnosis and allow multidisciplinary treatment as early as possible following the established diagnosis. Authors report a case of a 30-year-old pregnant woman, who detected inflammatory signs of her right breast and a palpable axillary mass at the 21st week of gestation. Her symptoms did not improve with administration of antibiotics. Therefore fine needle aspiration biopsy of the axillary lump was performed, with the result of unequivocal diagnosis of metastatic invasive carcinoma. The patient was referred to the multidisciplinary tumor board of our Department at the 27th week of gestation with the symptoms of inflammatory breast cancer, palpable right axillary and supraclavicular lymph nodes. Core biopsy showed an ER and PR negative, Her-2 positive, grade 3, infiltrating ductal carcinoma of the breast. After multidisciplinary team consultation the patient declined any kind of therapy during her pregnancy. On the 30th week of gestation caesarean section was performed. The premature baby girl was treated in the Neonatal Intensive Care Unit. Imaging modalities revealed no evidence of distant metastases short after the delivery. After 6 cycles of chemotherapy (docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamid) the patient underwent right mastectomy and axillary lymph node dissection. Complete pathological response was diagnosed, since no residual tumor was found in the surgical resection specimen. After radiotherapy, trastuzumab medication was initiated. To date, there is no evidence of local recurrence or distant metastases during her 24 months follow-up. The newborn is on close neurohabilitation follow-up due to the evidence of generalized muscle dystonia. Had the patient accepted chemotherapy, the damage of the newborn baby would have been avoidable.

Keywords: pregnancy associated breast cancer, treatment, chemotherapy, prognosis

(Beérkezett: 2010. március 19.; elfogadva: 2010. április 6.)

Rövidítések

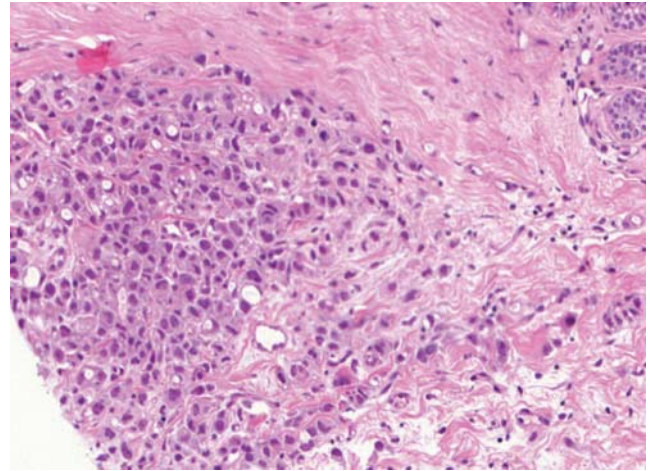
FNAB = (fine-needle aspiration biopsy) vékonytű-aspirációs biopszia; FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin, ciklofoszfamid kombináció; TAC = docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamid

A várandós nők emlőjében tapintható daganatok szinte minden esetben differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek. A leggyakrabban galactokele, laktációs adenoma, fibroadenoma vagy tályog okozhat rosszindulatú daganatra jellemző tapintási leletet, de a malignitás lehetőségét soha nem szabad figyelmen kívül hagyni! A rizikócsoportot a harmincas éveikben első gyermeket vállaló várandós vagy szoptató nők alkotják. Az emlőrák a terhesség mindhárom trimeszterében hasonló gyakorisággal fordul elő, a betegek többségénél a szülést követő egy éven belül diagnosztizálják a daganatot [1]. A fiatal (35 év alatti) betegek között a gyermeket várók hasonló túlélési mutatókkal rendelkeznek a nem várandós páciensekhez képest, tehát a betegség prognózisát nem a terhesség maga, hanem sokkal inkább a fiatal életkor befolyásolja [2]. A várandóssággal járó élettani változások (feszülő, nehezen áttapintható emlők) jelentősen megnehezíthetik a fizikális vizsgálatot, hátráltatva ezzel a diagnózis felállítását. Az első tünetek jelentkezése és a definitív diagnózis között eltelt idő egyes vizsgálatok szerint 1–7 hónappal hosszabb, mint az azonos korú, nem várandós nők esetében. Szoptató anyáknál 16 hónap átlagos időt is leírtak, amely az első tünetek és a végleges diagnózis között eltelt [3]. Ennek azonban már komoly következményei lehetnek, hiszen azoknál a betegeknél, akiknél később állítjuk fel a diagnózist, sokkal rosszabb túlélésre számíthatunk (ilyen esetekben lényegesen gyakoribbak a III. vagy IV. stádiumban felfedezett elváltozások) [1, 2, 4].

Esetbemutató

A 30 éves nőbetegünk kórelőzményében kétoldali ovarialis cystectomy és tonsillectomia szerepelt. A páciens családjában rosszindulatú daganat nem fordult elő. A beteg 2008 januárjában, első terhességének 21. hetében megnagyobbodott nyirokcsomót tapintott a jobb hónaljban, majd ezt követően néhány nap múlva a jobb emlő bőrének gyulladással elváltozását is észlelte. Mivel antibiotikum-terápiára panaszai nem változtak, a területileg illetékes intézetben vékonytű-aspirációs mintavételt végeztek az axillaris konglomerátumból. A citológiai vizsgálat invazív emlőcarcinoma áttétét igazolta. Ezután a beteget, a 27. gesztációs héten, a Semmelweis Egyetem II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájára irányították konzílium céljából.

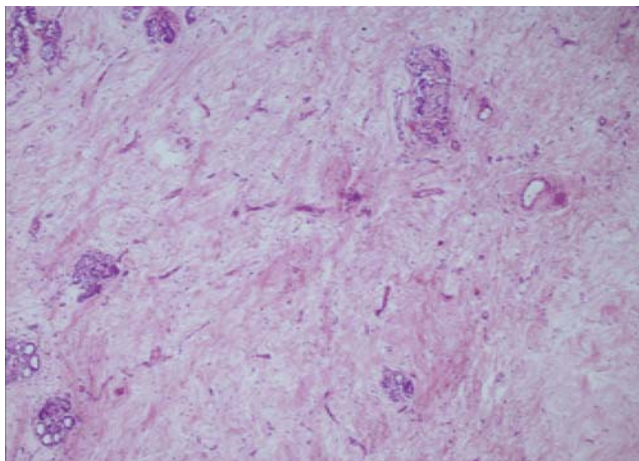
Fizikális vizsgálati lelet: a jobb emlő bőre livid, teljes állománya, valamint az axilla is porckemény tapintatú, supraclavicularis nyirokcsomó-konglomerátum észlelhető (klinikai T4 N3 stádium). A vastag tűvel végzett mintavétel (core-biopszia) során nyert anyag patológiai



1. ábra | Vastag tűs (core) biopátium mikroszkópos képe (HE 20X)

értékelésekor grade III, ösztrogén- és progeszteronreceptor-negatív, Her2-pozitív, pecsétgyűrűsejtes morfológiájú invazív ductalis carcinoma igazolódott (1. ábra).

A beteg leleteit multidiszciplináris onkoteam konzultálta. Ennek kapcsán páciensünket részletesen tájékoztattuk az alkalmazható terápiás lehetőségekről, ő azonban nem egyezett bele, hogy a várandósság alatt kemoterápiás kezelést kezdjünk. Így neonatológiai konzílium után a 30. gesztációs héten elektív császármetszést végeztünk, amelynek során 1340 grammos koraszülött leány született. Az újszülött a kiemelés követően gyengén felsírt, spontán légzése indult, de egyperces életkorára légzése szabálytalanná, felületessé vált. A koraszülött intenzív osztályon gépi lélegeztetést kezdtünk, amelyet a gyermek 12 napos koráig igényelt. Az újszülöttnél az első életnapokban fellépett kamravérzés miatt hipertenzív hydrocephalus is kialakult, emiatt kétoldali occipitalis kamradrén behelyezése történt. A 6 hetes korban lezajlott ventriculitis és multicisztás jellegű pyocephalus miatt iv. antibiotikum-terápiában is részesült. A szemészeti vizsgálatok során diagnosztizált retinopathia prematurorum miatt sikeres lézerkoagulációt is végeztek. Az eddigi kontrollvizsgálatok során a gyermek szemfenéki érését rendben találták, de a generalizált izomtónus-eloszlási zavar miatt jelenleg is fejlődésneurológiai gondozás alatt áll. Nőbetegünk a császármetszés után, ablactatio céljából bromocryptinterápiában részesült. Az elvégzett mellkasi, hasi és kismencedei CT-vizsgálatok nem igazoltak távoli áttétet. A szülést követő hetedik napon primer szisztémás TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamid) kezelést indítottunk. A terápia hatása már az első ciklust követően észlelhető volt; az emlő bőrének lividitása csökkent, axillaris és supraclavicularis nyirokcsomók már nem voltak tapinthatóak. A második kezelés után az emlő oedemája is megszűnt, a külső-felső negyedben mobilis daganatot tapintottunk, amelynek mérete a következő kemoterápiás ciklusok eredményeként fokozatosan csökkent. A hatodik kezelés után végzett ultrahangvizsgálat 18×6 mm-es echószegény



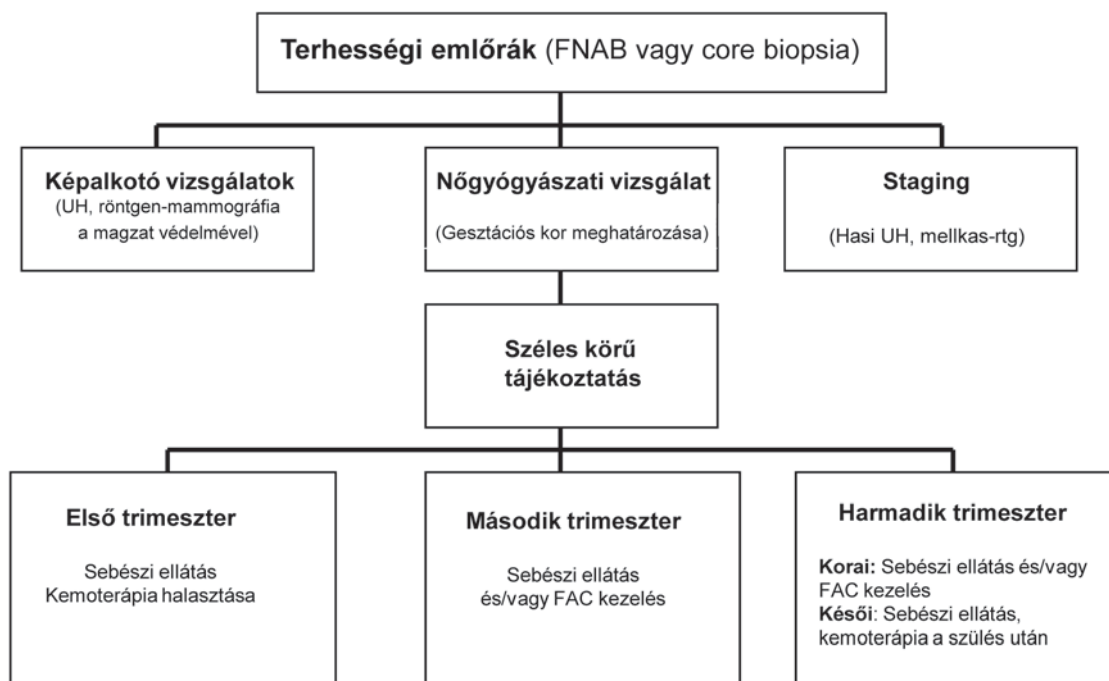
2. ábra | A sebészi reszekátum mikroszkópos képe; teljes patológiai remisszió (HE 5X)

terimét igazolt. Az emlő MR-vizsgálata során nem észleltünk malignitásra jellemző halmozást. A páciensnél 2008 szeptemberében *jobb oldali mastectomia és axillaris blokkdisszekció* történt. A műtéti reszekátum kórszövetta-

ni feldolgozása során daganatszövet már nem volt észlelhető, így komplett patológiai remissziót véleményeztünk (2. ábra). 2009 januárjáig a sugárkezelés is befejeződött (jobb oldali mellkasfal, a régiók és a supraclavium területe). A 2009 áprilisában elvégzett PET/CT vizsgálat malignitásra utaló halmozást nem detektált, és az októberi csontszcintigráfia is negatív eredményt adott. A páciensnél 2009 májusában adjuváns trastuzumabkezelést kezdtünk. A beteg legutóbb 2010 márciusában járt kontrollvizsgálaton, ekkor panasz- és tünetmentes volt, kiújulásra utaló eltérést nem észleltünk.

Megbeszélés

Fontos alapelv, hogy a várandósság során észlelt emlődaganatokat ugyanolyan körültekintően, a protokolloknak megfelelően kell kivizsgálni, mint bármely más életszakaszban. Az emlő képalkotó vizsgálatait közül az ultrahang tekintendő „gold-standard”-nak, azonban a 16. gestációs héttől a röntgenmammográfia is biztonságosan alkalmazható. A has és a kismedence vizsgálatára ugyancsak ultrahangvizsgálat végzése indokolt. Az MR-



FAC kemoterápia: a terhesség második és harmadik trimeszterében

Sugárkezelés a szülést követően

Sebészi ellátás: módosított radikális mastectomia vagy lumpectomia

3. ábra | Várandósság alatt kórismézett emlőrák kezelési algoritmus

vizsgálat az első trimesztert követően javasolt, míg a csontszcintigráfia és a teljes test CT-vizsgálata sugárterhelésük miatt kerülendőek. Néhány szerző mellkas-CT végzését is megengedhetőnek tartja a várandósság alatt, de természetesen csak akkor, ha a magzat sugárvédelme megfelelően biztosított [5]. Mindenképpen megfontolandó azonban, hogy szükséges-e egyáltalán elvégezni ezeket a vizsgálatokat, mivel távoli áttétek esetén is ugyanazon gyógyszerek alkalmazandóak, mint lokalizált betegségben. A kezelések sorrendjét azonban módosíthatják a vizsgálati leletek (3. ábra).

Az 1950–60-as években, várandósság alatt kórismételt emlőrák esetén minden esetben a terhesség megszakítását javasolták a betegeknek. A követéses vizsgálatok azonban bebizonyították, hogy a művi abortusz nem hosszabbítja meg a betegek túlélését, és a terhességnek önmagában nincs hatása a betegség lefolyására [6, 7]. A terhességmegszakítás ma már csak olyan esetekben javasolt, amelyekben maga a terhesség az akadály a daganatellenes kezelésnek, illetve ha a páciens így dönt. A terápiás terv kialakítása minden esetben multidiszciplináris onkoteam feladata, de a végső döntést természetesen a beteg bevonásával kell meghozni, a részletes felvilágosítást követően.

Kemoterápia

A kemoterápiás szerek méhlepényen keresztüli átjutásával kapcsolatban egyelőre nem áll elegendő adat rendelkezésre, az azonban bizonyos, hogy az anyának beadott gyógyszer dózis egy része biztosan bejut a magzatba. Emiatt csak az organogenezis befejeződését követően, tehát a második–harmadik trimeszterben lehet biztonságos – ekkor is csak bizonyos – kemoterápiás szerek alkalmazása (doxorubicin, epirubicin, ciklofoszfamid, platinaszármazékok) [8]. Bár egyelőre elsősorban esetbemutatók (illetve „esetsorozatok”) eredményeit ismerjük, az eddigiek során leggyakrabban használt kombináció, a FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, ciklofoszfamid) valószínűleg nem okoz súlyos magzati károsodást sem rövid [9], sem hosszú távon [10]. A fent említett gyógyszerek erős hematológiai toxicitása miatt azonban a szülés kapcsán kialakuló infekciók és vérzéses szövödmények kockázata lényegesen magasabb mind az anyában, mind a gyermekben, ezért az utolsó citotoxikus kezelés a szülést megelőzően legalább 3–4 héttel befejezendő. A 35. gesztációs hét után kemoterápia már nem javasolt. A monoklonális antitestek csoportjába tartozó trastuzumabkezelés mellékhatásaként anhydramion és olygohidramnion alakulhat ki, emiatt várandósság alatt nem javasolt alkalmazni [11]. A terhességi emlőrások többsége hormonreceptor-negatív, pozitív esetekben azonban szóba jöhet antiösztrogén-kezelés szükségessége. Mivel ezzel kapcsolatban nincs klinikai tapasztalat, a hormonterápia megkezdése csak a szülés után ajánlott.

Sebészi kezelés

Az emlő és az axilla sebészi ellátása a terhesség bármely szakaszában elvégezhető, szoros nőgyógyászati, neonatológiai és aneszteziológiai kontroll mellett. A műtét típusát – a beteg preferenciája mellett – leginkább a diagnózis időpontja és a betegség kiterjedése dönti el. Első és második trimeszterben módosított radikális mastectomia ajánlott, mivel ezzel elkerülhető a magzatra veszélyes sugárterápia. Plasztikai műtéti rekonstrukció a kezelések végeztével, a szülés után jön szóba. Emlőmegtartó műtét végezhető, amennyiben a várandósság miatt nem kell késleltetni a sugárterápia megkezdését, tehát a harmadik trimeszterben végzett beavatkozás esetén. A primer szisztémás (neoadjuváns) kemoterápia a downstaging és a sebészeti beavatkozás időpontjának kitolása miatt megfelelő választás lehet. Izotóppal történő őrszemnyirokcsomó-jelölés biztonsággal alkalmazható, mivel a magzatra érő sugárhatás elhanyagolható [5].

Sugárterápia

Minden esetben csak a gyermek megszületését követően végezhető.

Következtetések

Bár a terhességi emlőrák ritka elváltozás, a szülés egyre későbbi életkorra való tolodásával az incidencia további növekedésére számíthatunk.

A fiatalkori emlőrák agresszív lefolyású betegség. Minden beteg kezelési tervének kialakítása és a tényleges terápia multidiszciplináris onkoteam feladata, különösen azon páciensek esetében, akiknél az emlőrák a várandósság során alakul ki. Napjainkra már bizonyított, hogy a terhesség megszakítása nem javítja a betegség prognózisát.

A várandós és a magzat egészségének védelme egyaránt nagyon lényeges, és a fentiek bizonyítják, hogy a terápiás terv kidolgozható úgy is, hogy mindkettőjük érdekeit szem előtt tartjuk. A későn elkezdett terápia, illetve az „alulkezelés” a legfontosabb anyai, míg a koraszülés és ennek hosszú távú neurológiai következményei a legjelentősebb magzati rizikófaktorok. Ezek elkerülésével azonban a betegség prognózisa jelentősen javítható. Az első trimeszterben alkalmazott kemoterápiás szerek megnövelik a veleszületett fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát, a második trimesztertől kezdve azonban egyes gyógyszer-kombinációk (például FAC) biztonsággal adhatóak. Sebészi ellátás bármelyik trimeszterben végezhető, a sugárkezelés és a célzott terápia alkalmazása azonban csak a gyermek megszületése után ajánlott.

Az általunk ismertetett eset sajnos csak onkológiai szempontból tekinthető sikeresnek. A gyermek állapotának alakulását nyilvánvalóan befolyásolta, hogy a császármetszést – a beteg döntésének megfelelően – a 30.

hétet kellett elvégezni, s így érett újszülött nem jöhetett világra. A koraszülés rövid és hosszú távú következményei jól ismertek. Ha a páciens beleegyezett volna a kemoterápia elkezdésébe még a várandósság alatt, akkor a császármetszés akár 6 héttel később is elvégezhető lett volna, elkerülve a koraszülöttség miatt fellépő és gyakran maradandó károsodásokat okozó kórállapotok kialakulását.

Irodalom

- [1] *Ulery, M., Carter, L., McFarlin, B. L. és mtsai:* Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J. Midw. Women's H.*, 2009, 5, 357–363.
- [2] *Beadle, B. M., Woodward, W. A., Middleton, L. P. és mtsai:* The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. *Cancer*, 2009, 6, 1174–1184.
- [3] *Labidi, S. I., Mrad, K., Mezlini, A. és mtsai:* Inflammatory breast cancer in Tunisia in the era of multimodality therapy. *Ann. Oncol.*, 2008, 3, 473–480.
- [4] *Ibrahim, E. M., Ezzat, A. A., Baloush, A. és mtsai:* Pregnancy-associated breast cancer: a case-control study in a young population with a high-fertility rate. *Med. Oncol.*, 2000, 4, 293–300.
- [5] *Amant, F., Brepoels, L., Halaska, M. J. és mtsai:* Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2009, 2, 1–19.
- [6] *King, R. M., Welch, J. S., Martin, J. K. és mtsai:* Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1985, 3, 228–232.
- [7] *Petrek, J. A., Dukoff, R., Rogatko, A.:* Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer*, 1991, 4, 869–872.
- [8] *Cardonick, E., Iacobucci, A.:* Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.*, 2004, 5, 283–291.
- [9] *Hahn, K. M., Johnson, P. H., Gordon, N. és mtsai:* Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*, 2006, 6, 1219–1226.
- [10] *Berry, D. L., Theriault, R. L., Holmes, F. A. és mtsai:* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J. Clin. Oncol.*, 1999, 3, 855–861.
- [11] *Watson, W. J.:* Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet. Gynecol.*, 2005, 3, 642–643.

(Szekely Borbála dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: szekely@radi.sote.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok
szakmai és továbbképző programjait,
az egészségüggyel, az orvostudománnyal
kapcsolatos **pályázatok felhívásait,**
ösztöndíj-felhívásait és
a kórházak, az egészségügyi intézmények
pályázati hirdetményeit
kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit
70 szó terjedelemben térítésmentesen
jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkr.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy
a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.