



Gebelikte Jinekolojik Kanserler Gynecologic Cancers in Pregnancy

Tolgay Tuyan İlhan¹, Setenay Arzu Yılmaz¹, Ayşegül Keleşçiler¹

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya, Turkey

ABSTRACT

The number of cancer diagnosis during pregnancy is increasing as a result of becoming widespread of screening tests and advanced pregnancy age. Gynecologic oncologists and oncologist make effort for medical and surgical treatments of cancer without any side effect on fetal well-being. In this review, the diagnosis, treatments and fetal effects of gynecologic cancers during pregnancy was discussed.

Key words: Pregnancy, gynecologic cancer.

ÖZET

Tarama testlerinin yaygınlaşması ve gebelik yaşının ilerlemesi gebelik sırasında kanser tanısı alan hasta sayısını artırmaktadır. Gebelik sırasında görülen jinekolojik kanserlerin cerrahi ve medikal tedavilerinde onkologlar ve jinekolojik onkologlar annenin kanser tedavisini aksatmadan, fetusunda iyilik halini etkilememek için gayret sarf etmektedirler. Bu makalede jinekolojik malignitelerin gebelik sırasında tanı tedavisi ve fetal etkileri tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, jinekolojik kanser

Giriş

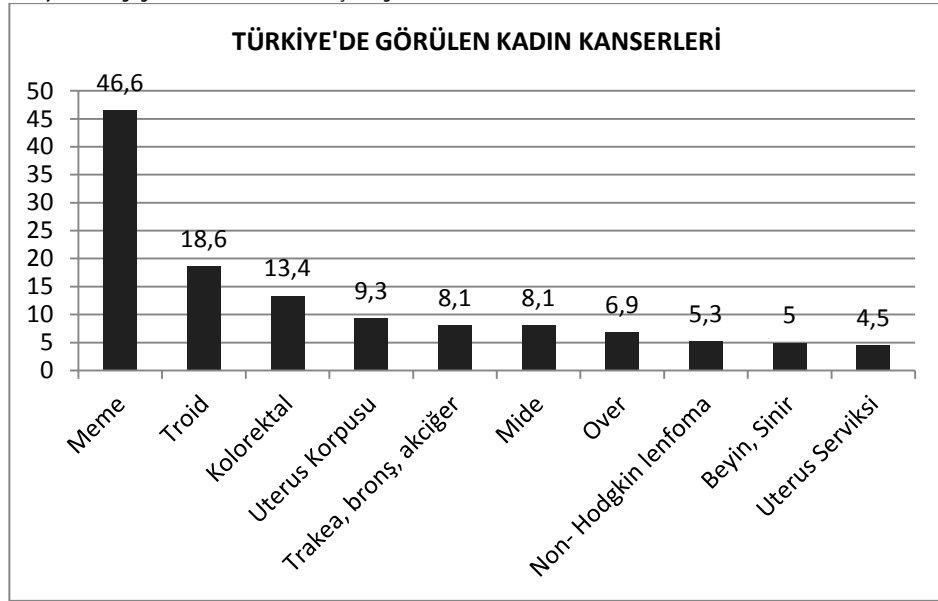
Jinekolojik kanserler ağırlıklı olarak ileri yaş kadınlarda karşımıza çıkan kanserler olması nedeni ile gebelikte jinekolojik kanser birlikteliği nadirdir. Gebelikte kanser görülme insidansı 4-8 /100000 dir¹. Kadınlarda görülen malign tümörlerin % 20- 30'u 45 yaş altında görülmektedir². Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerindeki ilerlemeler ve kadınların sosyal ve iş hayatındaki rollerinden dolayı ortalama gebe kalma yaşında ilerleme olmuştur. Bu durum da gebelik ve kanser birlikteliğini arttırmıştır. Kadınlarda görülen kanserlerin başlıcaları tablo



1 de görülmektedir³. Her ne kadar gebelikte kanser teşhisi ve tedavisi anatomik ve fizyolojik değişiklikler sebebiyle zorluklarla birlikteyse de toplum kaynaklı yeni çalışmalar gebelik durumunun kanser üzerinde kötü prognoz ve kötü cevapla ilgisi olmadığını göstermiştir⁴. Onkologlar ve jinekolojik onkologlar annenin kanser tedavisini aksatmadan, fetusunda iyilik halini etkilememek için gayret sarf etmektedirler. Ancak gebelikte kanser tedavisinde bireyselleştirme ön plandadır.

Bizim çalışmamız, gebelik sırasında görülen başlıca jinekolojik malignitelerin tanı, tedavisi ve fetal etkileri üzerine literatür derlemesidir.

Tablo 1. Kadınlarda En Sık Görülen İlk 10 Kanser Yaşa Göre Standardize Edilmiş Hızları.
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı Verileri 2009.



Gebelikte Kanser

Gebelikte kanser tanısı bulantı, karında şişkinlik, halsizlik gibi semptomların ve muayene bulgularının gebelik şikayetleriyle maskelenmesi sonucunda gecikebilmektedir. Overyan, tubal ve endometriyal kanserler sıklıkla bu sebepten dolayı atlanabilmektedir. Ancak servikal

kanser bu duruma bir istisnadır. Bununda başlıca sebebi serviksin gebelik başlangıcında ve gebeliğin ilerleyen haftalarında sık muayene edilmesi ve smear testinin gebeliğin ilk muayenesinde yapılmasıdır⁵.

Gebelik dışında kanser tanısında kullanılan x-ray incelemeler gebelikte önerilmemektedir. Özellikle ilk üç ayda maruz kalınan x ışınlarının lösemi ve solid tümörleri arttırdığı bildirilmiştir⁶. Radyasyon sebebiyle olan defekt doz bağımlıdır ve gebeliğin evresine de bağlıdır. X ışınlarının deterministik ve sitokastik etkileri vardır. Abdominal grafiler, intravenöz pyelografi (IVP), pozitron emisyon tomografi (PET), baryum enema gibi teknikler yüksek fetal x ışını maruziyetiyle birliktedir. Abdomeni koruyarak yapılan akciğer grafileri, ultrasonografi, beyin tomografisi, mamografi ve magnetik rezonans işlemleri güvenlidir ve uygulanabilir. Mamografinin gebelikteki meme değişiklikleri sebebiyle tanısal uyumluluğu azalmaktadır ancak ultrasonografi gebelikte de değerini korumaktadır. Konjenital anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, zeka geriliği, erken doğum, ölü doğum ve düşükler radyasyon maruziyetinin sonucu olabilir⁶.

Tümör belirteçleri sıklıkla yanıltıcı olmaktadır. Özellikle gebeliğin normal gelişimi için gerekli olan ve tümör belirteci olarak kullanılan alpha fetoprotein (AFP), koryonik gonadotropin (hCG) ve karsino embriyonik antijen (CEA) normal gebelik esnasında yükselmektedir. Sıklıkla kullanılan Ca-125 belirteci de gebeliğin ilk trimesterinde yükselmektedir. Yükselişin maligniteyi düşündüren değerlere kadar arttığı bilinmektedir. Ca-125 düzeyleri gebeliğe bağlı değişiklik gösterse de epitelyal over kanseri tanısı almış hastaların takibinde artmaya devam eden düzeyler nüks tanısına yardımcı olabilir⁷.

Gebelikte Cerrahi

Gebeliklerin %0,75-2 sinde cerrahi gerekmektedir. Başlıca operasyon endikasyonları kolesistit, apendisit ve overyan kistlere bağlı komplikasyonlarıdır. Genel olarak gebelikte uygulanan operasyonların gebeliğin gelişmiş adaptasyonu sebebiyle güvenli olduğu kabul edilmektedir⁸. Anestezi sonrası oluşan fetal etkiler kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği gibi çoğunlukla hipoksik döneme, hipotermiye, hipotansiyona ve glikoz metabolizmasındaki değişikliklere bağlıdır. Geniş tabanlı bir çalışmada 12000 gebelikte uygulanan cerrahi işlemlerin abortus veya konjenital anomaliye yol açtığı gösterilememiştir fakat %3,5 oranında bildirilen ve genellikle 3. trimesterde gelişen preterm eylem olgularında, preterm eylemin cerrahi sonrası gelişen klinik veya subklinik peritonite bağlı olduğu görülmüştür⁹. Ameliyat sonrası aşırı ağrı

erken doğum eylemini başlatabilmektedir bu sebepten dolayı ameliyat sonrası ağrı kontrolü ciddi olarak ele alınmalıdır. Gebeliğin fizyolojik artmış koagülasyon mekanizmalarından dolayı venöz tromboemboli profilaksisi mutlaka uygulanmalıdır. Laparoskopik cerrahinin uygulanmasının gebelik sırasında ve gebelikten sonraki 1-6 yıllık dönemde çocuğun gelişimine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca laparoskopik işlemlerde kullanılan karbondioksit (CO₂) gazı ve koterizasyon sırasında meydana gelen karbonmonoksit gazını fetus üzerine her hangi bir yan etkisi de gösterilememiştir. Ancak karın içi basıncı gebelikte 15 mm/Hg Geçmemeli Ve İşlem Deneyimli Cerrahlar Tarafından Uygulanmalıdır^{10,11}.

Kemoterapi

Jinekolojik kanserlerde kullanılan kemoterapötik ajanlar ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kategori D olarak sınıflandırılmaktadır¹². Bu ilaçların gebelikte kullanımına bağlı fetal etkileri (düşük, fetal ölüm ve malformasyonlar) büyük oranda gebelikte kullanıldığı döneme bağlıdır. Gebeliğin implantasyon, organogenez ve fetal fazına göre etkisi değişmektedir. Hayatın ilk on gününde maruziyette “ya hep, ya hiç” kuralı geçerlidir. Sitotoksik ajanlarla bu dönemdeki maruziyet embriyoda etkilenen hücre sayısına göre ya düşükle sonuçlanır ya da gebelik bu durumdan etkilenmez. Gebeliğin tedaviden en ciddi etkilendiği dönem konsepsiyon sonrası 10 gün- 8 hafta arası organogenez dönemidir. Ölü doğumların, konjenital anomalilerin, en sık görüldüğü grup bu dönemde ilaca maruz kalan hastalardır. Bu dönemde etkilenme oranı çok yüksek düzeyde olması nedeniyle kemoterapi kontraendikedir¹³. Kemoterapi mümkünse 14. haftaya kadar ertelenmelidir. İkinci ve üçüncü trimester göreceli olarak daha güvenlidir¹³. Her ne kadar bu dönemlerde kemoterapi daha güvenli olsa da gözler, genital sistem, hematopoetik sistem, santral sinir sistemi gibi gelişimini devam ettiren organlar hala risk altındadır¹³. Doğumdan 3 hafta önce veya 35. haftadan sonra kemoterapi kullanımı neonatal kemik iliği baskılanmasına sebep olmaktadır. Bu durum yeni doğanın kemik iliği rezervine göre kanama ve ciddi septik tablolara sebep olabilir. Emzirme döneminde kullanılan kemoterapötikler yenidoğandaki düşük karaciğer ve böbrek klirensi sebebiyle yeni doğanda toksisiteye sebep olabilir. Bu yüzden kemoterapi alan hastalara emzirme yasaklanmalıdır¹⁴.

Jinekolojik malignitelerde kullanılan antimetabolitler, sitotoksik ilaçlar ve anti tümör ilaçlar oldukça embriyotoksik ve fetotoksikdir¹⁵. Over kanseri tedavisinde kullanılan platin deriveleri yeterli bilimsel veri olmasa da göreceli olarak güvenli kabul edilir. Cisplatin maruziyetinde orta

derecede sensorinöral işitme kaybı, preterm doğum, gelişme geriliği, amniyon sıvı anormallikleri ve ventrikülomegali bildirilse de cisplatin ve karboplatin daha güvenli olarak görülmektedir. Taksanların ilk trimester kullanımı hakkında yeterli veri yoksa da 2 ve 3. trimester kullanımlarında neonatal etkileri gösterilememiştir. İntra peritoneal kemoterapinin etkileri konusunda yeterli veri yoktur. Kemoterapi kullanımına bağlı enfeksiyonlar, kemik iliği baskılanmasına bağlı trombositopeni sonucu meydana gelen pelvik hematomlar erken doğum ve fetal hipoksi riskini arttırmaktadır. Gebelikte kemoterapi endikasyonu konulan hasta sayısının az olması sebebiyle tedavi ve takip protokolleri ve ilaçların güvenilirliği kesin değildir. Ancak epitelyal over kanserlerinde Evre IC ve üzeri, seröz, berrak hücreli tümörlerde ve Evre IA, IB grade 2-3 hastalarda kemoterapi kullanılmaktadır¹⁶⁻¹⁹.

Antitümör ilaçların kullanıldığı bazı vaka sunumlarında fetal anomali saptanmamıştır. Bu ajanların sitotoksik ajanlarla birlikte kullanımında ise fetal etkiler olabileceği bildirilmiştir²⁰. Germ hücre tümörlerinde kullanılan bleomicin/carboplatin/etoposid tedavisi alan hastaların çocuklarında fetal yan etkiler görülmüştür. Yaklaşık 1/8 oranında ventrikülomegali saptanmıştır²¹⁻²³. Disgerminomlarda uzun süredir kullanılan paclitaxel/carboplatin gibi ilaçlar göreceli olarak kabul edilmektedir^{13,24}.

Gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler kemoterapotik ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Artan renal filtrasyon, karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler aktif metabolitlerin kan düzeyini etkilemektedir. Ekstra hepatik sirkülasyon sebebiyle barsağa sekrete edilen aktif ilacın tekrar emilmesiyle aktif metabolite maruziyet süresi de değişmektedir. Artmış olan plazma hacmi de sitotoksik ilaçların plazma düzeyini düşürür ayrıca bağlayıcı proteinlerin artması da ilaç aktivitesini düşürür. Amniyon mayisinde bazı ilaçlar için birikme alanı olabilir. Bu fizyolojik değişiklikler sebebiyle gebelerde kemoterapotiklerin kullanımıyla ilgili fikir birliği oluşmuş protokoller yoktur. Kemoterapi kullanımında gebelikte yapılacak modifikasyonlar için geniş vaka serili çalışmalara ihtiyaç vardır. Kemik iliği supresyonu yapan ajanların maternal kemik iliğinin yanında fetal Hematopoetik sisteme de toksik etkileri vardır. Fetal enfeksiyon ve kanamalar görülebilmektedir. Kemoterapi ile doğum arasında 4 haftalık bir süre bırakılmalı bu yüzden de 35. haftadan sonra kemoterapi verilmemelidir²⁵.

Radyoterapi

Radyoterapi bazı özel durumlar dışında gebelikte kontraendikedir. Jinekolojik malignitelerde kullanılan pelvik radyoterapi gebelikte kullanılamamaktadır ancak sınırlı da olsa diğer organ malignitelerinde abdomeni koruyarak radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi kullanımının mutlak gerekli olduğu malignitelerde neoadjuvan kemoterapi kullanılarak radyoterapi doğum sonrası döneme ertelenebilir²⁶.

Servikal Kanser

Gebelik sırasında en sık görülen jinekolojik malignite olan serviks kanseri batılı toplumlarda gebeliklerde 1/1200- 10000 sıklıkla görülmektedir. Prenatal taramalarda taranabilen tek kanser olması servikal kanseri eşsiz bir konuma getirmektedir. Genç popülasyonda görülen preinvaziv lezyonların sıklığı artmıştır ve bu lezyonların tedavisinde fertilitte koruyucu tedavi yöntemleriyle tedavi beklentisi de artmıştır. Bu da takip ve tedavi açısından servikal preinvaziv lezyonlara ayrı bir önem verilmesini gerektirmiştir. Gebelik sırasında meydana gelen bağışıklık sistemi baskılanması ve servikal squamoz metaplazinin en yüksek seviyelerde olması sebebiyle preinvaziv lezyonlarda gebelik sonrası gerileme görülmektedir. Bu yüzden gebelikte görülen lezyonlara konservatif yaklaşımlar ilk seçenek olarak görülmektedir²⁷. Gebelikte en sık tanı alan anormal servikal sitoloji LSIL (Low grade intraepithelial lesion - düşük gradeli lezyon) ve ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance - Önemi belirlenemeyen atipik yassı hücreler) dur. HSIL (High grade intraepithelial lesion - yüksek gradeli lezyon) daha az sıklıkta görülmektedir. Yüksek dereceli lezyonlarda malignite potansiyeli % 5 olarak bildirilmiştir^{27,28}.

ASC-H (Atypical squamous cells: cannot exclude high-grade lesion - yüksek dereceli bir lezyon olması muhtemel atipik yassı hücreler), HSIL, AGC (Atypical glandular cells-atipik glandüler hücreler) gibi yüksek dereceli servikal lezyonlarda kolposkopi tüm yaş grubundaki gebelere uygulanmalıdır. Servikal smear anormalliklerinde tanısal amaçlı uygulanan kolposkopi işlemi, gebelikte oluşan fizyolojik değişikliklerin serviksi büyütmesi ve renk değişikliğine yol açması, artmış metaplazi sebebiyle teknik olarak zor olsa da rasgele yapılan biyopsilerin yanlış negatiflik oranlarının yüksek olması sebebiyle tercih edilmesi gereken yöntemdir. Kolposkopi eşliğinde displastik değişikliklerin en olası görüldüğü yerden sadece invaziv kanserden şüpheleniliyorsa servikal biyopsi yapılmalıdır. Erken gebelikte yetersiz görülen kolposkopi 6-

12 hafta sonra tekrarlanabilir. Gerekirse servikal konizasyon sığ bir tabaka olarak uygulanabilir ancak endoservikal küretaj önerilmemektedir²⁹. Gebelik sırasında tespit edilen lezyonların takibinde kolposkopi üç aylık aralıklarla yapılmalıdır. Böylece olası bir invaziv kanser tespiti geciktirilmemiş olur ve invaziv kanser varlığında yapılacak vajinal doğuma bağlı fatal seyreden epizyotomi skarı nükslerinin de önüne geçilir³⁰. Kolposkopi sonrasında takibe alınan hastaların doğum sonrası tekrar kolposkopik değerlendirilmesi gerekmektedir. Böylece persiste eden hastalıklar saptanabilir³¹.

Genellikle gebelikte konizasyon önerilmez ancak mikroinvaziv kanser ekarte edilemezse sığ konizasyon veya wedge rezeksiyon uygulanabilir. Serviks kanseri şüphesi varlığında veya servikal kanser evre 1a1 (mikroinvaziv) de servikal konizasyon endikasyonu vardır ve sıklıkla squamoz hücreli kanserler için yeterli bir tedavidir³⁰. Transformasyon zonu gebeliğe bağlı olarak ektoervikse doğru yer değiştirmiştir bu yüzden sığ konizasyon sıklıkla yeterli olmaktadır. Ancak endoservikal yerleşimli olabilecek lezyonların varlığı sebebiyle gebelikte uygulanan sığ konizasyon terapötik olmayabilir. Tüm endoserviksi içeren derin konizasyon gebelikte önerilmez. Erken doğum ve erken membran rüptürü ile sonuçlanabilir^{30,31}.

Gebelikte birlikte görülen servikal kanserin başlıca semptomları anormal vajinal kanama, vajinal akıntı ve postkoital kanamadır. Semptomların gebelik komplikasyonu olarak değerlendirilmemesi gerekir. Gebelikte servikal kanserlerin prognozunu belirleyen faktörler; evresi, nodal tutulum, histolojik tipi, tanı sırasındaki gebelik haftası ve hastanın gebelik arzusudur. Servikal kanser olgularında hayatı tehdit eden bir hastalık olması sebebiyle hastanın da katılımıyla, hastalığın biyolojik yapısı ve çocuk arzusu da dikkate alınarak tedavinin kişiselleştirilmesi uygundur. Uterusun korunduğu durumlarda lenf nodu metastazı, tümörün diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon gibi prognostik faktörler değerlendirmeye mutlaka alınmalıdır. Erken evre servikal kanserlerde en önemli prognostik faktör olan lenf nodu metastazının olmadığı gösterilmelidir³². Lenf nodu değerlendirmesinde gebeliğin lenf nodlarında meydana getirdiği desidual değişikliklerin metastazı taklit edebileceği unutulmamalıdır. İleri evre şüphesi olan servikal kanserli olgularda üriner sistemi değerlendirmek için ultrasonografi veya MRI intravenöz pyelografiden daha güvenlidir³³⁻³⁷.

Serviksin preinvaziv lezyonları yüksek dereceli lezyonlar olsa da postpartum döneme ertelenebilir³⁸. Bu lezyonlarda gebelik sonrası gerileme sıklıkla beklenen bir durumdur. Serviksin preinvaziv lezyonlarında doğum şekli obstetrik endikasyonlara bağlıdır³⁹.

Servikal squamoz hücreli invaziv kanseri 22. gebelik haftasından önce görülüyorsa ve lenf nodu tutulumu şüphesi ve lenfovasküler alan invazyonu yoksa tedavi hastalığın evresine göre düzenlenir. Evre 1A1 hastalarda konizasyon yeterlidir⁴⁰. Adenokanserlerde konizasyonun yetersiz olabileceği akılda tutulmalıdır. Evre 1A1- 1B1 tümörlerde tümör çapı <2 cm hastalarda geniş konizasyon veya trakelektomi yeterli olabilir⁴¹. Gebelikte uygulanması teknik olarak zor olan radikal trakelektomi operasyonu alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Abdominal ve vajinal yolla da uygulanan bu operasyon yüksek gebelik kaybı ve erken doğum oranlarıyla birlikte. Bu yüzden basit trakelektomi gebelikte tercih edilmesi gereken yaklaşımdır⁴².

Tümör çapı >2 cm olan hastalarda gebelik arzusu devam ediyorsa neoadjuvan kemoterapi tercih edilebilir⁴³. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda gebelik arzusu devam ediyorsa neoadjuvan kemoterapi veya gebeliğin yaşam şansı olan en erken zamanda sonlandırılması seçenekleri değerlendirilmelidir^{44,45}. Serviks kanserlerinde kemosensitivite %78-95 oranında bildirilmiştir, bundan dolayı 20 haftadan büyük gebeliklerde diğer bir tedavi yöntemi olarak neoadjuvan kemoterapi uygulanabilir ve radyoterapi doğum sonrasına ertelenebilir^{46,47}. Evre 1A1 dışında serviks kanseri tanısı alan gebelere sezaryen uygulanması lokal nüksleri azaltması sebebiyle önerilen doğum şeklidir. Gebeliğin devamını istemeyen hastalarda tedavi gebe olmayan hastalarla aynıdır⁴⁸.

Vulva Kanseri

Gebelikte jinekolojik onkoloji pratiğinde en sık görülen vulvar lezyon Human Papilloma Virus (HPV) etkisine bağlı oluşan vulvar intraepitelyal neoplaziler (VIN) dir. Bu lezyonların tedavisinde gebelik dışında kullanılan laser tedavileri, cerrahi vulvektomi kullanılabilir. Podofilin ve imiquimod kullanımı ise gebelikte önerilmemektedir⁴⁹. Gebelik sırasında uygulanan cerrahi girişimlerde, pelvik kanlanmanın gebeliğe bağlı artması sebebiyle, kanama komplikasyonlarının daha fazla görülmesi beklenebilir^{50,51}. Operasyon sonrası radyoterapi gebelik döneminde uygulanamaz. Bu sebepten dolayı vulva kanserlerinde gebeliğin devamı lenf nodu tutulumunun olmamasına bağlıdır. Lenf nodu tutulumu olan hastalar gebelik yokmuş gibi tedavi edilir. Gebeliğin devamı için uygun olan hastalar yeterli genişlikte cerrahi sınırı olan ve lenf nodu tutulumu olmayan hastalardır. Lenf nodu tutulumu olan 1. ve 2. Trimesterde olan hastalarda vakit kaybetmeden radyoterapi uygulanır. Üçüncü trimesterde olan gebelerde tedavi öncesinde doğum önerilebilir. Doğum şekli obstetrik endikasyonlara

bağlıdır ancak epizyotomi skarından nükslerin engellenmesi veya opere edilmiş hastalarda vulvektomi bölgesinde yara bütünlüğünün korunması için sezaryen önerilebilir. Vulvada görülen diğer bir malignite olan melanomlarda vulvar lezyonla birlikte plasental metastaz olabileceği unutulmamalıdır^{52,53}.

Endometrium Kanseri

Gebelik sırasından endometriyum kanseri oldukça nadirdir. Bildirilen az sayıdaki vakada da kanser tanısı abortus sonrası incelenen materyalde veya doğum sonrası devam eden vajinal kanama sonrasında uygulanan küretaj ve histerektomi sonrasında konulmuştur⁵⁴. Bu sebepten dolayı abortus sonrası ve küretaj sonrası elde edilen materyale mutlaka patolojik inceleme yapılmalıdır. Epitelyal endometriyal kanserlerin dışında leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom ve karsinosarkomda bildirilen diğer uterin kanserlerdir. Gebelik öncesinde tanısı konan hastalarda endometrial kavitenin embriyo implantasyonu açısından uygun olmaması sebebiyle implantasyon anormallikleri ve düşükler görülmektedir⁵⁴. Tariflenen olgularda görülen endometriyum kanseri iyi diferansiye ve fokal lezyonlar olarak bildirilmiştir. Bu tip lezyonlarda prognoz iyi olarak bilinir. Ancak gebelik sırasında artan progesteron düzeylerinin endometriyum kanserine karşı koruyucu bir ortam oluşturması gerekirken gebelikte görülen endometriyum kanser olgularında görülen neoplastik hücrelerinde progesterona cevapsız olduğu görülmüştür. Gebelikte daha kötü prognozlu endometriyum kanseri tipleri de bildirilmiştir. Bu tümörlerde östrojen ve progesteron reseptörleri negatiftir ve derin myometriyal invazyon vardır. Bu bilgiler gebelikte görülen endometriyum kanserlerinin gebelik dışında görülenlerden daha iyi seyirli olmadığını göstermektedir⁵⁵⁻⁵⁸.

Vajinal Kanser

İntra uterin diethylstilbestrol (DES) maruziyeti dışında genç yaşlarda nadiren görülmektedir. Primer vajinal kanserler tüm jinekolojik kanserlerin %1 oluşturur ve gebelikte de primer vaginal kanserler aynı oranla jinekolojik kanserlerin %1' ni oluşturur. Metastatik kanserleri daha sık görülür. Serviks, endometrium, vulva ve mesane en sık metastaz yapan bölgelerdir. Histolojik olarak en sık görülen tipler yassı hücreli kanserler ve adeno kanserleridir. Malign melanoma, leiomyosarkom ve rabdomyosarkom nadir görülen diğer tipleridir. Primer yassı hücreli kanserler doğurganlık çağında nadir görülürler. Literatür bilgileri olgu sunumları

şeklinde. Bu değerlendirmelerde gebeliğin, primer yassı hücreli vajen kanserlerinin prognozunda etkisinin olmadığı görülmüştür ayrıca gebelik vajinal kanser tanısını geciktirmemektedir⁵⁹⁻⁶⁵.

Vajinal kanser tanısı ilk trimester veya ikinci trimesterin ilk yarısında konursa gebelik yokmuş gibi davranarak erken evrelerde radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi, ileri evrelerde de radyoterapi şeklinde olmalıdır. Fetüsün yaşam şansının olduğu gebelik haftalarında veya annenin gebeliğini devam ettirmek istemesi durumunda fetal akciğer olgunlaşması için steroid tedavisi uygulanmalı ve akciğer matürasyonunun sağlandığı en erken dönemde tedavi başlanmalıdır. Tedavinin geçiktirilmesi kararının hastalığın prognozuna etkisi net değildir bu sebepten dolayı aile ve jinekolojik onkolog tarafından tartışılmalıdır⁶⁶⁻⁶⁷.

Over Kanseri

Gebelikte overyan kanser 10000-25000 de 1 gebelikte görülür⁶⁸. Bu oran ilerleyen gebelik yaşları ve gebelik sırasında takip ve taramalar sebebiyle artmaktadır. Gebelikte 6 cm den büyük adneksiyal kitlelerde %2-5 oranında malignite riski vardır. Gebelikte görülen overyan kanserlerin %30'u disgerminom, %27-30'u ise epitelyal overyan tümörlerdir. Gebeliğin kanser prognozunda olumsuz etkisinin olmadığı ve tanısız gecikmeye sebep olmadığı bildirilmiştir ancak gebelik sırasında torsiyon ve rüptür riski artmıştır⁶⁹⁻⁷¹.

Epitelyal over kanserleri şüphesi varlığında hastanın gebelik arzusu ve lezyonun özelliklerine göre tedavi zamanlaması yapılır. Kompleks yapıda kistlerde ve kuvvetli malignite şüphesi olan olgularda 15-18. haftadan önce de cerrahi uygulanabilmektedir ancak gebeliğin 15-18 haftadan sonrası, cerrahi uygulamalar açısından güvenli dönemdir⁶⁸. Gebeliğin devamı planlanan hastalarda cerrahi işlem sırasında uterin manipülasyondan kaçınılmalıdır. Böylece olabilecek obstetrik komplikasyonlar engellenebilir. Ancak uterusun artmış hacmi sebebiyle pelvisin ve douglasın değerlendirilmesinde yetersizlikler dikkate alınmalıdır. Cerrahi sırasında adnekspektomi, sitoloji, omentektomi ve peritoneal biyopsi uygulanır. Evre 1A olgularında tek taraflı adnekspektomi yeterli olsa da diğer overinde patolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Evre 1B olgularında bilateral ooferektomi yapılır. Erken gebelik haftalarında uygulanan adnekspektomiden sonra progesteron replasmanı uygulanmalıdır. Erken evre over kanserlerinde kemoterapi uygulanması birinci trimester sonrasına bırakılabilir. Gebelik süresince kemoterapi kabul etmeyen erken evre hastaların kemoterapisinin gebelik sonuna bırakılması beş yıllık sağ kalım oranlarında anlamlı değişiklik yapmamaktadır. Barsak

rezeksiyonu gibi agresif cerrahi girişimler gebelikte morbiditenin yüksek olması sebebiyle obstrüksiyon riski varlığında uygulanmalıdır⁶⁹.

İleri evre metastatik over kanseri varlığında ikinci ve üçüncü trimesterde neoadjuvan kemoterapi uygulanarak sitoredüktif cerrahi doğum sonuna erteleyebilir. Ancak önerilen yaklaşım primer sitoredüksiyon sonrası 2-4 haftada kemoterapinin başlanmasıdır. Birinci trimester gebeliklerinde tanı almış ileri evre over kanserlerinde gebelik yokmuş gibi davranılması tavsiye edilmektedir⁷⁰⁻⁷⁵.

Germ hücreli tümörlerde evre IA disgerminomlar ve evre IA grade 1 immatür teratomlar dışında kemoterapi önerilmektedir. İlaç uygulanmasının gebelik sonuna ertelenmesi rekürrens oranlarını artırmakta ancak sağkalıma etki etmemektedir. Bu durumda tedavinin kişiselleştirilmesi uygun olacaktır. Erken evre seks kord stromal tümörlerde tedavi gerekmektedir, ancak ileri evre tümörlerde tedavi tartışmalıdır⁷⁶⁻⁷⁹.

Borderline over tümörlerinin üçte biri doğurganlık çağında saptanır. Bu dönemde saptanan tüm overyan malignitelerin % 10-20' sini oluşturur⁸⁰. Gebelikte sıklıkla raslantısal olarak tanı alır. Literatürde olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Gerçek insidansı net olarak bilinmemektedir⁸¹. Gebeliğin hormonal değişikliklerinden dolayı patolojik incelemelerde artmış epitelyal atipi, müsin üretimi, proliferasyon ve mikroinvazyon daha sık görülür. Gebelik sonrasında tekrar değerlendirilen olgularda bu patolojik bulguların azaldığı görülmüştür⁸². Borderline overyan tümörlerde tek taraflı adnektomi, peritoneal sitoloji ve abdominal eksplorasyonun yeterli olabileceği gibi bazı yazarlar gebelikte evrelemenin uygun yapılamaması ve gebelik sırasında tümörün agresif davranmasından dolayı yeniden evreleme ve tamamlayıcı cerrahi önermektedir⁸³.

Sonuç

Gebelik sırasında görülen jinekolojik malignitelerin tedavisinde ve takibinde kişiselleştirme gerekmektedir. Tarama testlerinin en uygun şartlarda kullanılması erken tanı ve tedavi seçeneklerine olanak vermekte ve gebelik sonuçlarını olumlu etkilemektedir.

Kaynaklar

1. Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Calsteren KV. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: an overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:61-79.

2. Pentheroudakis G. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol.* 2008;19:38-9.
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2014.
4. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Why is the topic of cancer and pregnancy so important? Why and how to read this book. *Recent Results Cancer Res.*2008;178:1-2.
5. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol.* 2000;95:832-8.
6. Pavlidis NA. Cancer and pregnancy. *Ann Oncol.* 2000;11:247-53.
7. Spitzer M, Kaushal N, Benjamin F. Maternal CA-125 levels in pregnancy and the puerperium. *J Reprod Med.* 1998;43:387-92.
8. Ní Mhuireachtaigh R, O'Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for nonobstetric surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18:60-6.
9. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005;190:467-73.
10. Rizzo A. Laparoscopic surgery in pregnancy: long-term follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Technol.* 2003;13:11-5.
11. Yuen P, Ng P, Leung P, Rogers M. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc.* 2004;18:1354-7.
12. US Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs> (accessed Sep 2014).
13. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283-91.
14. Boulay R, Podczaski E. Ovarian cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1998; 25:385-9.
15. Reynoso E, Hueta F. Acute leukaemia and pregnancy-fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncol.* 1994;33:709-10.
16. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer.* 2008;113:3069-74.
17. Geijteman EC, Wensveen CW, Duvekot JJ, van Zuylen L. A child with severe hearing loss associated with maternal cisplatin treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:454-6.
18. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Ann Oncol.*2010;21:425-6.
19. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012;23:3016-23.

20. Raffles A, Williams J, Costeloe K, Clark P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy: case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96:1099-100.
21. Kim J, Kim H, Sung C, Kim K, Kim C, Lee K. Docetaxel, gemcitabine, and cisplatin administered for non-small cell lung cancer during the first and second trimester of an unrecognized pregnancy. *Lung Cancer.* 2008;59:270-3.
22. Gilani M, Zarchi M, Behtash N, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Behnamfar F. Preservation of pregnancy in a patient with advanced ovarian cancer at 20 weeks of gestation: case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:1140-3.
23. Mantovani G, Gramignno G, Mais V, Melis G, Parodo G, Carrucciu G. Use of chemotherapy for ovarian cancer during human pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;131:238-9.
24. Hubalek M, Smekal-Schindelwig C, Zeimet AG, Sergi C, Brezinka C, Mueller-Holzner E et al. Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276:179-83.
25. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, DahlSteffensen K, Lok C, Van Calsteren K et al. ESGO Task force 'Cancer in Pregnancy'. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:394-403.
26. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6:328-33.
27. Ackerman S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol.* 2006;85:1134-7.
28. Robova H, Rob L, Pluta M, Kacirek J, Halaska M Jr, Strnad P et al. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:611-4.
29. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17:1-27.
30. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19:611-4.
31. Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Skapa P. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:304-10.
32. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:1-6.
33. Covell LM, Disciullo AJ, Knapp RC. Decidual change in pelvic lymph nodes in the presence of cervical squamous cell carcinoma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127:674-6.

34. Ashraf M, Boyd CB, Beresford WA. Ectopic decidual cell reaction in paraaortic and pelvic lymph nodes in the presence of cervical squamous cell carcinoma during pregnancy. *J Surg Oncol.* 1984;26:6-8.
35. Burnett RA, Millan D. Decidual change in pelvic lymph nodes: a source of possible diagnostic error. *Histopathology.* 1986;10:1089-92.
36. Cobb C. Ectopic decidual and metastatic squamous carcinoma: presentation in a single pelvic lymph node. *J Surg Oncol.* 1988;38:126-9.
37. Hogg R, Ungar L, Hazslinszky P. Radical hysterectomy for cervical carcinoma in pregnant women—a case of decidual mimicking metastatic carcinoma in pelvic lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:499-500.
38. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85:1134.
39. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, Rose GS. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1116-20.
40. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol.* 2002; 87:185.
41. Herod JJ, Decruze SB, Patel RD. A report of two cases of the management of cervical cancer in pregnancy by cone biopsy and laparoscopic pelvic node dissection. *BJOG* 2010;117:1558.
42. Ungar L, Smith JR, Palfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol.* 2006;108:811-4.
43. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD007406.
44. Van der Vange N, Weverling GJ, Ketting BW, Ankum WM, Samlal R, Lammes FB. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. *Obstet Gynecol.* 1995;85:1022-6.
45. Germann N, Haie-Meder C, Morice P, Lhomme C, Duvillard P, Hacene K, et al. Management and clinical outcomes of pregnant patients with invasive cervical cancer. *Ann Oncol.* 2005;16:397-402.
46. Bader A, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2007;105:269-72.
47. Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:375-80.
48. Neumann G, Rasmussen KL, Petersen LK. Cervical adenosquamous carcinoma: tumor implantation in an episiotomy scar. *Obstet Gynecol.* 2007;110:467-9.

49. Maw R. Treatment of external genital warts with 5% imiquimod cream during pregnancy: a case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 2004;111:1475.
50. Bakour S, Jaleel H, Weaver J, Kehoe S, Radcliffe K. Vulvar carcinoma presenting during pregnancy, associated with recurrent bone marrow hypoplasia: a case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2002;87:207-9.
51. Ogunleye D, Lewin S, Huettner P, Herzog T. Recurrent vulvar carcinoma in pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2004;95:400-1.
52. Ni Mhuireachtaigh R, O’Gorman DA. Anesthesia in pregnant patients for non obstetric surgery. *J Clin Anesth.* 2006;18:60-6.
53. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007;8:536-44.
54. Vaccarello L, Apte S, Copeland L, Boutselis J, Rubin S. Endometrial carcinoma associated with pregnancy: a report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1999;74:118-22.
55. Mitsushita J, Toki T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol.* 2000;79:129-132.
56. Schammel DP, Mittal KR, Kaplan K, Deligdisch L, Tavassoli FA. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy. A report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:327-35.
57. Ayhan A, Gunalp S, Karaer C, Gokoz A, Oz U. Endometrial adenocarcinoma in pregnancy. *Gynecol Oncol.* 1999;75:298-9.
58. Schneller JA, Nicastrì AD. Intrauterine pregnancy coincident with endometrial carcinoma: a case study and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1994;54:87-90.
59. Creasman WT. Vaginal cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:71-6.
60. Baruah N, Sangupta S. Primary carcinoma of vagina complicating pregnancy. *J Indian Med Assoc.* 1973;60:469-70.
61. Church E, Dhanaliwala A, Sengupta S, Katakam N, Tomlinson AJ, Chia KV. An unusual case of vaginal leiomyosarcoma in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30:736-7.
62. Collins CG, Barclay DL. Cancer of the vulva, and cancer of the vagina in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1963;30:927-42.
63. Giordano G, Bersiga A, Marchetti G, Melpignano M. Primary adenocarcinoma of the rectovaginal septum arising in pregnancy in the absence of endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31:211-3.
64. Lutz MH, Underwood PB Jr, Rozier JC, Putney FW. Genital malignancy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:536-42.

65. Palumbo L Jr, Shingleton HM, Fishburne JI Jr, Pepper FD Jr, Koch GG. Primary carcinoma of the vagina. *South Med J*. 1969;62:1048-53.
66. Steed HL, Pearcey RG, Capstick V, Honore LH. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1105-8.
67. Roth G, Lang U. Vaginal cancer during pregnancy. *Der Gynäkologe*. 2004;37:514-8.
68. Marret H, Lhommé C, Lecuru F, Canis M, Lévêque J, Golfier F et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149:18-21.
69. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol*. 1995;6:887-93.
70. Zanotti KM, Belinson JL, Kennedy AW. Treatment of gynecologic cancers in pregnancy. *Semin Oncol*. 2000;27:686-98.
71. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lang JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16:8-15.
72. Ferrandina G, Distefano M, Testa A, De Vr, Scambia G. Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: case report and literature review. *Gynecol Oncol*. 2005;97:693-6.
73. Tabata T, Nishiura K, Tanida K, Kondo E, Okugawa T, Sagawa N. Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;18:181-4.
74. Machado F, Vegas C, Leon J, Perez A, Sanchez R, Parrilla JJ et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. *Gynecol Oncol*. 2007;105:446-50.
75. Mendez LE, Mueller A, Salom E, Gonzalez-Quintero VH. Paclitaxel and Carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2003;102:1200-2.
76. Hubalek M, Smekal-Schindelwig C, Zeimet AG, Sergi C, Brezinka C, Mueller-Holzner E et al. Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:179-83.
77. Shimizu Y, Komiyama S, Kobayashi T, Nakata K, Iida T. Successful management of endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2003;88:447-50.
78. Aoki Y, Higashino M, Ishii S, Tanaka K. Yolk sac tumor of the ovary during pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol*. 2005;99:497.
79. Rajendran S, Hollingworth J, Scudamore I. Endodermal sinus tumour of the ovary in pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20:272.

80. J. D. Seidman and R. J. Kurman. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000;5:539-57.
81. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer.* 2006;42:149-58.
82. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2010;119:274-7.
83. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2012;23:1481-7.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Setenay Arzu Yılmaz
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.
Konya, Turkey
e-mail: setenayarzu@hotmail.com