

GEBELİKTE İNVAZİV VE PRE-İNVAZİV SERVİKAL PATOLOJİLERİN YÖNETİMİ

Dr. H. Ayşe Parlakgümüş, Dr. Cem Yalçinkaya, Dr. Gonca Çoban, Dr. Cantekin İskender, Dr. Hüsnü Çelik

ÖZET

Serviks kanseri tanısı alan kadınların %1-3'ü tanı anında gebedir veya doğum sonrası dönemdedir. Gebelerdeki anormal servikal sitoloji sıklığı %5-8 kadardır ve gebe olmayan kadınlardakine benzerdir. Kolposkopi gebeliğe bağlı değişiklikler ve kansere bağlı değişiklikleri tanıyabilecek deneyimli kolposkopistler tarafından yapılmalıdır. Gebelik sırasında tanısız konizasyon ancak doğum zamanını ve şeklini etkileyecekse yapılır. Evre IA1 hastalığı olan kadınlar gebelik boyunca her trimesterde kolposkopik inceleme ve klinik muayene ile takip edilirler. Erken evre invaziv hastalık (Evre IA2, IB, büyük hacimli olmayan IIA) varlığında fetüsün akciğer gelişimi tamamlandı ise derhal doğum ve annenin nihai tedavisinin planlanması önerilir. Sezaryen sırasında evreleme için pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekir. Fertilitesini korumak istemeyen evre IB1 hastalarda sezaryen radikal histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Fertilitesinin korunmasını isteyen hastalarda doğum sonrası 6-8 haftalarda radikal histerektomiye alternatif olarak radikal trakelektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Fetüsün akciğer gelişimi yakın bir tarihte bekleniyorsa kortikosteroid verilerek kısa bir süre beledikten sonra doğum ve tedavi planlanabilir. Eğer fetüs henüz doğum sonrası yaşamayacak kadar küçükse ve aile de kabul ederse gebeliğin sonlandırılmasını takiben nihai tedavi yapılır. Evre IIB ile IVA arasında kemoradyoterapi tercih edilir. Evre IVB hastalarda ise daha sistemik bir yaklaşım gereklidir. Gebelikte servikal kanserin erken tanısı, uygun tedavisi ve yönetimi ile maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılması mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Servikal Kanser; Servikal Displazi, Gebelik, Doğum.

ABSTRACT

One to three percent of the patients with cervical cancer are pregnant or postpartum at the time of diagnosis. The incidence of abnormal cervical cytology is 5-8% during pregnancy and similar to the non-pregnant patients. Colposcopy should be performed by an experienced colposcopist who can differentiate the pregnancy and cancer related changes of cervix. Conization is only performed if it will affect the time and mode of delivery. Patients with stage IA1 disease are followed by colposcopy and clinical examination each trimester. In the presence of early invasive cancer (stage IA2, IB, no bulky IIA), if fetal lung maturity is achieved immediate delivery and definitive treatment are recommended. Pelvic and /or paraaortic lymphadenectomy should be performed during surgery. In stage IB1 patients who don't wish to preserve their fertility cesarean radical hysterectomy and lymphadenectomy can be performed. In patients who wish to preserve their fertility radial trachelectomy and lymphadenectomy can be performed at the postpartum 6-8 weeks. If fetal maturity is expected soon, corticosteroids are administered and after a short latency period delivery and treatment are undertaken. If fetus is non-viable and the parents accept, definitive treatment is administered after termination of pregnancy. In stage IIB and IVA chemoradiotherapy is the treatment of choice. Stage IVB patients require a more systemic approach. Early diagnosis, appropriate treatment and management of cervical cancer during pregnancy may reduce maternal and fetal mortality and morbidity.

Key Words: Cervical Cancer, Cervical Dysplasia, Pregnancy, Delivery.

Geliş tarihi: 09/08/2012

Kabul tarihi: 25/09/2012

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İletişim: Dr. H. Ayşe Parlakgümüş

Başkent Üniversitesi Seyhan Araştırma ve Uygulama Hastanesi Barajyolu 1.Durak 01110 Seyhan-Adana

Tel: 0322 458 68 68

E-Posta: ayseparlakgumus@yahoo.de

GEBELİKTE İNVAZİV VE PRE-İNVAZİV SERVİKAL PATOLOJİLERİN YÖNETİMİ

Gebelik, daha önce Pap-smear yapılmamış kadınlarda servikal kanser taraması ve erken teşhisi için önemli bir fırsattır (1,2). Servikal kanser tanısı alan kadınların %1-3'ü tanı anında gebedir veya doğum sonrası dönemde (3,4). Servikal kanser gebelikte en sık rastlanan kanserlerdendir ve sıklığı 0,8-1,5/10000 olarak rapor edilmiştir (5,6). Pek çok gebe tanı aldığı anda erken evrelerdedir (7,8). Gebelerde hastalık seyri gebe olmayanlardakine benzerdir (8,9). Hastaların başvuru bulgusu klinik evreye ve lezyonun büyüklüğüne bağlıdır. Erken evredeki hastalarda şikâyet olmayabilir ve hatta çoğu kez yoktur. Geç evrelerde ise hastalar vajinal kanama veya akıntı miktarındaki artış nedeni ile başvurabilir. İleri evrelerde pelvik ağrı, siyatik ağrısı, yan ağrısı, kronik anemi ve solunum güçlüğü olabilir. Gebelikte normal olarak görülen servikal desidualizasyon, ektopion, stromal ödem gibi değişiklikler servikste hastalığa ait bulguları maskeleyebilir.

ANORMAL SERVİKAL SİTOLOJİ VE PREİNVAZİV HASTALIKLAR

Servikal kanser pek çok kez anormal servikal sitoloji ile tanı alır (10). Gebe kadınlardaki anormal servikal sitoloji sıklığı %5-8 kadardır ve gebe olmayan kadınlardakine benzerdir (3,7). Gebelikte saptanan servikal displazilerin %10-70'i geriler veya kaybolur (11,12); %25-47'si sebat eder (13) ve %3-30'u ilerler (11,12). Gebelikteki anormal servikal sitolojinin yönetimi *Bethesda 2006 kılavuzunda* özetlenmiştir (14). Buna göre;

- 20 yaşından daha genç kadınlarda insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu sıklığı ve minimal anormal sitoloji testleri [önemi belirlenmemiş atipik skuamöz hücreler (ASC-US), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL)] daha sıktır. Bu grupta hastalık sıklıkla kendiliğinden geriler ve invaziv kanser nadirdir (15). Dolayısıyla kolposkopi gebelikte yapılmayabilir ama sitolojinin doğum sonrası tekrarı gerekir.
- 20 yaşının üzerindeki ASCUS ve LSIL hastalarında takip gebe olmayanlara benzer şekilde yapılır. Tek istisna kolposkopinin doğum sonrası 6. haftaya kadar ertelenebilmesidir.
- Yüksek grade lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler (ASC-H), yüksek dereceli intra-

epitelyal lezyon (HSIL) veya atipik glandüler hücre (AGC) olan hastalarda gebelikte kolposkopi yapılmalıdır.

- Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN 2-3) veya invaziv kanser riski olan hastalardan yönlendirilmiş biyopsi alınmalıdır.
- Gebelikte endoservikal kürtaj (ECC) yapılması önerilmez.
- Eğer kolposkopide CIN 2, 3 veya kanser riski varsa doğum sonrası 6. haftadan sonra gerekli ek tetkikler yapılabilir.

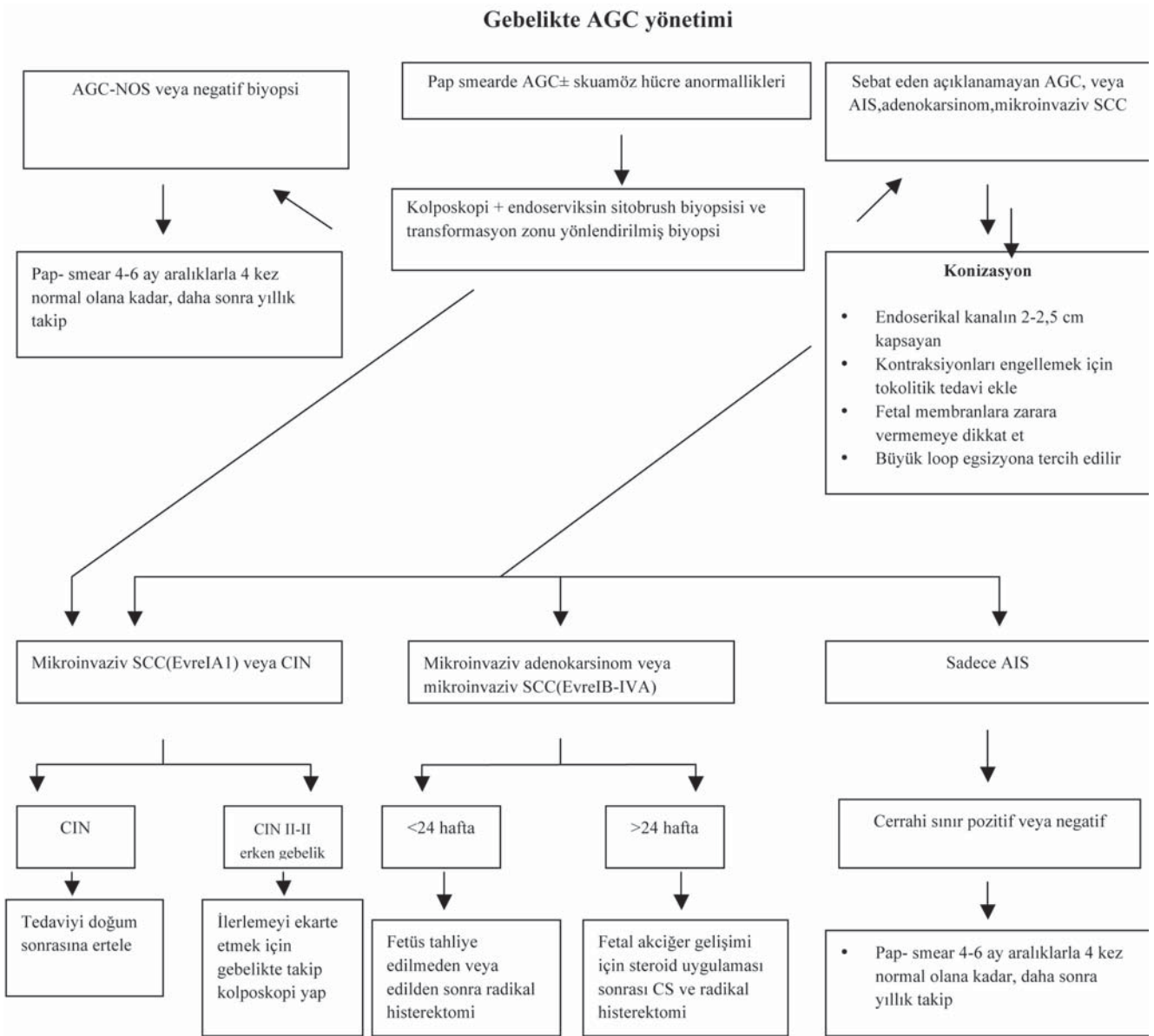
Gebelikte yüksek histolojik intraepitelyal lezyon(HSIL) tespit edildi ise, kolposkopi ile invaziv kanser ekarte edildikten sonra tedavisiz takip yapılabilir (5) ancak bu lezyonların doğum sonrası sebat etme ihtimali daha yüksek olduğu için doğum sonrası değerlendirme yapılmalıdır(17,18). Bir çalışmada gebelikte tespit edilen 28 HSIL tanısı almış hastanın tümünde patolojinin devam ettiği, 3 ünde ise invaziv kanser geliştiği gösterilmiştir (17). Bir başka çalışmada ise HSIL vakalarının doğum sonrası 6. ayda %53'ünün normale gerilediği, %31'inde sebat eden yüksek dereceli hastalık izlendiği, %16 'sının ise düşük dereceli bir lezyona gerilediği gösterilmiştir (18) Patton ve ark. ise gebe hastalarda gebelikte saptanan HSIL veya yüksek riskli HPV enfeksiyonunun doğum sonrası sebat etme ihtimalini %79,6 olarak bildirilmiştir (19). Cubo-Abert ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada gebelikte saptanan servikal intraepitelyal lezyonlarda doğum sonrası sebat etme veya ilerleme için risk faktörleri; hastanın 25 yaşından büyük olması, HSIL varlığı ve HPV tip 16 ile enfeksiyon olarak bildirilmiştir. Doğum şeklinin ilerlemeye etkisi gösterilememiştir(20). Yüksek riskli HPV tiplerinin tespiti hastaların takibinde sitoloji ve kolposkopiye ek olarak kullanılabilir(21).

Gebe olmayan kadınlarda atipik glandüler hücreler tüm sitolojiler arasında %0,09-2,5 sıklığında görülür (22,23). AGC nadir olarak rapor edilmesine rağmen altta yatan bir ciddi patoloji bulunma ihtimali yüksektir. AGC vakalarının %9-54'ünde CIN 2/3, %0-8'inde AIS, %1-9 unda ise invaziv karsinom bulunur (24). Gebelikte ASCUS smear ile takip edilebilir iken AGC'de altta yatan şiddetli hastalık olma ihtimali daha yüksek olduğu için daha yakın takip gerektirir (25).

Gebeliğin erken döneminde sitolojik tarama ile tanı almış 17 AGC [11 başka şekilde sınıflandırılmamış atipik glandüler hücre (AGC-NOS), 5 neoplaziyi destekleyen atipik glandüler hücre (AGC-FN) ve 1 adenokarsinoma in-situ (AIS)] hastanın, HSIL tanısı

almış 31 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada bütün hastalar kolposkopi ve transrektal USG ile 8-12 hafta aralıklarla takip edilmiştir. Sadece AGC grubundaki 1 hastaya invazyon şüphesi ile konizasyon yapılmış ve tanı doğrulanmıştır. Geri kalan 16 AGG ve 31 HSIL hastasında invazyon izlenmemiştir. Doğum sonrası konizasyon veya biyopsi ile CIN veya AIS saptanma olasılığı AGC grubunda %47,1; HSIL grubunda ise %77,4 olarak rapor edilmiştir. Çalışmanın sonucunda invaziv kanser ekarte edildi ise gebelikte AGC tanısı alan hastaların izlenmesinin güvenilir olduğu sonu-

cuna varılmıştır (26). Neoplazi veya AIS şüphesi olan vakalarda biyopsi yeterli olmayabileceği için konizasyon yapılması önerilmiştir. Desidual hücreler ve trofoblastlardaki hücresel değişiklikler, Arias –Stella reaksiyonu gebe hastaların servikal smearlerinin değerlendirilmesi ve AGC tanısının konulmasında zorluklar oluşturur(27,28) Kolposkopi ile yönlendirilmiş biyopsi güvenli ve güvenilirdir (29) Ancak gebelikte ECC yapılamaz. ECC'ye alternatif olarak sitobrush kullanılabilir. Gebelikte AGC yönetim şeması şekil 1'de verilmiştir. Glandüler lezyonların gebelik sonra-



Şekil 1–Gebelikte AGC yönetimi (3).

si gerileme oranı bilinmemektedir. Slama ve ark. AGC grubunda tüm lezyonları skuamöz olarak rapor etmiş, ancak hiçbirinde doğum sonrası gerileme olmadığını bildirmişlerdir (26). Diğer grupta ise skuamöz lezyonların %29'unda gerileme olmuştur. Gebelik sırasında AGUS tanısı alan 26 hastanın incelendiği bir çalışmada sadece sitolojik anormalliğin doğum sonrası devam ettiği vakalara kolposkopi ve biyopsi yapılmıştır. Hiçbir hastada glandüler anomali tespit edilmemiş, 2 hastada SIL bulunmuştur (30). Otuz beş önemi bilinmeyen atipik glandüler hücre (AGUS) tanısı almış gebe hastanın incelendiği bir başka çalışmada hastalar takip edildiğinde doğum sonrası patoloji saptama ihtimali %20 olarak rapor edilmiştir (31). Gebelikte AGC, özellikle de AGC-FN ve AIS tanısı alan hastalara, deneyimli bir kolposkopist tarafından kolposkopi yapılmalıdır. Aynı zamanda bu gruba doğum sonrası konizasyon önerilmelidir.

Eğer gebelikte konizasyon yapılmış ve örnekte tamamen çıkartılmış bir AIS saptanmışsa gebeliğin geri kalanında aralıklı smear kontrolü, eğer çocuk sayısını tamamlamamış ise takip eden 2 yıl boyunca 4 ayda bir smear, ve sonrasında yıllık smear takibi önerilir (22). Eğer invazyon bulgusu yok ise ek tedaviye ihtiyaç yoktur (32,33) Sınırları pozitif gelen hastalar için gebelikte tekrar konizasyon yapılmasını öneren veri yoktur. Mükerrer konizasyon ancak mikroinvaziv veya invaziv karsinom varlığında konizasyon sonucu doğum zamanını etkileyecek ise yapılır (12).

Kolposkopi: Tablo1'de Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği'nin gebelikte kolposkopi kullanımı kılavuzu verilmiştir. Anormal sitoloji varlığında kolposkopi ile değerlendirme ve gerekli görüldüğü takdirde yönlendirilmiş biyopsi alınması gerekir. Gebelerde biyopsi genellikle ciddi kanamaya neden olmaz (34). Kanama olduğu takdirde monsel solüsyonu veya dikiş konulması ile kontrol altına alınabilir. ECC'nin gebelik kaybına yol açtığına dair bilgi bulunmamasına rağmen gebelikte yapılması önerilmez (7). Gebelikte serviksin kolposkopik muayenesi zordur. Gebeliğe bağlı değişiklikler ve kansere bağlı değişiklikleri tanıyabilecek deneyimli kolposkopistler tarafından yapılmalıdır (34,35). Gebe uterusun artmış damarlanması immatür metaplastik epitelin asetik asite verdiği yanıtı arttırarak displastik bir lezyonu taklit edebilir (36). Tam tersi erken gebelikteki neoplastik servikal lezyonlar skuamokolumnar bileşkenin normal eversiyonu veya benign servikal desidualizasyon ile karıştırılabilir. Yönlendirilmiş biyopsi yapılmadan yapılan kolposkopinin hastalığın derecesini olduğundan az saptama ihtimali oldukça fazladır (34,37).

Tablo 1—Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği Kılavuzu

Yüksek dereceli servikal skuamöz lezyonu olan hastalara tecrübeli bir kolposkopist tarafından kolposkopi yapılması önerilir
CIN 2,3 veya kanser şüphesi olan lezyonlardan biyopsi alınması önerilir, diğer lezyonlarda biyopsi kabul edilebilir.
Endoservikal küretaj gebe kadınlara önerilmez.
Sitoloji, kolposkopik muayene ve servikal biyopside invaziv karsinom şüphesi yoksa tanısal eksizyonel biyopsi önerilmez. Yüksek dereceli servikal skuamöz lezyonu olan ve CIN2, 3 tespit edilen hastalara doğum sonrası 6 haftadan daha erken olmamak koşuluyla tekrar sitoloji ve kolposkopi ile değerlendirme önerilir.

Gebelik esnasında yapılan servikal biyopsi normal olarak rapor edilirse 6–12 hafta sonra tekrar değerlendirme yapılır (21). Ancak kesin tedavinin mutlaka doğum sonrası yapılması önerilir (38) Eğer gebelikteki kolposkopi yetersiz ise kolposkopi 6 -12 hafta sonra ertelenir. Bu süre zarfında transformasyon zonu etkioservikse ilerleyebilir ve yeterli bir inceleme 20 hafta civarında mümkün olur (34). Deneyimli bir kolposkopist tarafından yapıldığı takdirde kolposkopinin güvenilirliği gebelik haftasından bağımsızdır. Bir çalışmada 612 anormal sitolojisi olan hastanın hiçbirinde invaziv kanser atlanmamıştır (34). Başka bir çalışmada da kolposkopinin final patoloji ile uyumu %72,6, olduğundan daha ileri derece tahmin ihtimali %17,6, daha düşük dereceli tahmin ihtimali %9,8 olarak tespit edilmiştir (35).

Konizasyon: Gebe olmayan kadınlarda konizasyon yönlendirilmiş biyopside mikroinvaziv hastalık veya invaziv hastalık varsa konizasyon yapılır. Gebe olmayan kadınlarda servikal konizasyonu gerektiren endikasyonlar gebe olanlar için geçerli değildir. Gebelik sırasında tanısal konizasyon ancak doğum zamanını ve şeklini etkileyecekse yapılır. Aksi takdirde gebelik kaybı riskini azaltmak için konizasyon doğum sonrası döneme ertelenir (12). Eğer gebelikte konizasyon yapılması gerekiyorsa en uygun zaman 14–20 hafta arasındadır. Mikroinvaziv hastalık şüphesi olan lezyonlar eksizyonel yöntemle en geç 20–24 hafta civarında tedavi edilmelidirler (39) Beklenen doğum tarihine 4 haftadan az kaldı ise doğum öncesi konizasyon yapılması önerilmez (40). Konizasyon

spinal veya genel anestezi ile yapılabilir ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar tokolitik tedavi için kullanılabilir (22). Gebelikte konizasyonun riskleri kanama, düşük, erken doğum ve enfeksiyondur (41). Ciddi kanama riski gebelik haftası ile birlikte artar (12). Fetal ölüm nadirdir ve genellikle koryoamnionite ikincildir (42). İşleme bağlı fetal kayıp riski en geniş seride %4,5 olarak bildirilmiştir (43). Erken doğum için risk faktörleri erken doğum öyküsü olması (44) ve servikal konizasyon derinliğinin 1 cm'den daha fazla olmasıdır(45,46). Gebeliğe bağlı skuamokolumnar bileşkenin eversiyonu konizasyon tekniğini kolaylaştırır ve genellikle kama şeklinde bir sınırlı biyopsi yeterli olur. Bazı yazarlar ise endoservikal kanal bütünlüğünü korumak ve fazla miktarda kanama olmasına engel olmak için patolojik örneğin para şeklinde çıkartılmasını önermişlerdir (47). Geniş bir biyopsi servikal stenoz veya yetmezliğe neden olabilir (48). Eğer gerçek anlamda bir konizasyon gerekli ise konizasyondan hemen sonra bir serklaj koyarak "kon serklaj" yapılması gerekir (49).

Intraepitelyal veya erken invaziv lezyon tanısı ile konservatif tedavi uygulanmış kadınların gebelik sonuçlarını karşılaştıran bir metaanalizde soğuk bıçak konizasyonu, transformasyon zonunun büyük loop eksizyonu (LLETZ) ve lazer konizasyon arasında erken doğum sıklığı açısından bir fark bulunamamıştır (50). Lazer ablasyon (50) ve krioterapinin (51) erken doğum riskini arttırmadığı bildirilmiştir. Ancak krioterapi, elektrokoagülasyon ve lazer vaporizasyondan sonra erken doğum riskinin arttığını gösteren çalışmalar da vardır (52). Gebe uterusun cerrahi tedavisi öncesi mikrobiyolojik tarama (53) veya sonrasında antibiyotik kullanımı önerenler vardır. Ancak yeterli kanıt yoktur.

Erken doğum riski açısından hastaların takibinde Gentry ve ark. LEEP yaptıkları 20 hastanın hiçbirinde işlemden sonra servikal uzunlukta değişme olmadığını bildirmişlerdir (54). Berghella ve ark. ise kon biyopsisi, LEEP veya lazer konizasyondan sonra hastaların %28'inin serviksini kısıldığını ve bu hastalarda servikal uzunluk takibinin erken doğumu öngörebildiğini bildirmişlerdir (55). Benzer şekilde Crane ve ark. da LEEP yapılmış hastalarda 24-30 haftada servikal uzunluğun spontan preterm doğum yapmış hastalardaki servikal uzunluğa benzer olduğunu ve servikal uzunluk ölçümünün erken doğumu öngörebildiğini göstermişlerdir (56). Eğer hastanın erken doğum öyküsü varsa haftalık 17-hidroksi progesteron kaproat enjeksiyonları ve 16-22 hafta arasında bakı-

lan servikal uzunluğu kısa olanlarda günlük vajinal progesteron uygulaması verilebilir (53).

İNVAZİV HASTALIKLAR

Gebelik sırasında invaziv serviks kanseri tespit edildiğinde, hastayı doğru bilgilendirmek ve tedaviyi planlamak için doğru bir evreleme gereklidir. Servikal kanser evrelemesi klinikdir ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) kıstaslarına göre yapılır.

Fizik Muayene: Klinik evrelemenin temelini oluşturur. Eğer muayene yeterli değilse genel anestezi altında muayene gereklidir.

Görüntüleme Yöntemleri: Gebe kadınlarda görüntüleme yöntemleri hastayı en az iyonize radyasyona maruz bırakacak şekilde planlanmalıdır.

- Akciğer grafisi: Mikroskopik hastalığı olan hastalar hariç diğerlerine fetal koruma sağlanarak akciğer grafisi çekilmelidir.
- Ekstraservikal hastalık riskinin az olduğu evre IA ve <1 cm evre IB hastalarda üriner sistem görünülmesi yapılmayabilir.
- Daha büyük evre IB1 tümörlerde, bulky IB2 ve daha ileri evrede, daha yüksek riskli histoloji varlığında (adenokarsinom, küçük hücreli karsinomlarda) ve evre IIIB hastalığı ekarte etmek için üriner sistem ultrason veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ile taranmalıdır. Bu hastalarda abdomen ve pelvisin ek tetkiklerle incelenmesi hasta bilgilendirmesi ve tedavi planının çizilmesi açısından çok önemlidir.

Karaciğer veya üriner sistemi değerlendirmek için ultrasonografi ve MRI kullanılabilir. MRI'nin doku kontrastlanması çok iyidir ve pelvik anatomiyi 3 planda gösterebilir. Dolayısıyla tümör hacminin hesaplanmasında, komşu organlara veya lenf nodlarına yayılımın değerlendirilmesinde faydalıdır.

Lenfadenektomi: Gebeliğine devam etmek isteyen ancak lenf nodu metastazı açısından risk altında olan seçilmiş hastalarda evreleme lenfadenektomisi yapılabilir. Lenf nodu durumu hakkında en kesin bilgiyi ekstrapitoneal veya laparoskopik olarak yapılan lenfadenektomi verir (7). Bu bilgi tedavi zamanının belirlenmesi açısından önemlidir.

Endoskopi: Sistoskopi ve proktosigmoidoskopi nadiren gerekir. Ancak tecrübeli biri tarafından yapıldığı takdirde gebelikte güvenlidir (57).

YÖNETİM

Gebelikte servikal kanser saptandı ise gebeliğin devamına, nihai tedavinin zamanına, şekline, doğum zamanlamasına ve şekline karar vermek için multidisipliner bir takım yaklaşımı gerekir. Anne ve diğer aile bireylerinin gebelik hakkındaki tercihleri hasta bazında değerlendirilerek planlanmalıdır.

Yüksek Dereceli Pre-İnvaziv Hastalık: Gebelik esnasında invaziv kansere ilerleme ihtimali düşük olduğu için (%0–0,4) yüksek dereceli pre-invaziv hastalığın tedavisi doğum sonrası döneme ertelenmelidir. Doğum sonrası gerileme olabilir ve tedavi gerekmeyebilir. Dolayısıyla gebelikte yapılacak bir girişimin risklerinden kaçınılmış olunur (58). Doğum şeklinin gerileme oranını etkileyip etkilemediği tam olarak bilinmemektedir (58).

Evre IA1: Evre IA1 hastalığı olan kadınlar gebelik boyunca her trimesterde kolposkopik inceleme ve klinik muayene ile takip edilirler. Sezaryen obstetrik endikasyonlar ile yapılır. Doğum sonrası 6–8 hafta sonra sitoloji, kolposkopi, biyopsi ve ECC yapılmalıdır. Bir çalışmada konizasyon ile tanı almış 8 evre IA1 servikal kanseri bulunan kadın ortalama 9–25 hafta daha takip edilmiştir ve doğum sonrası histerektomi örneklerinin hiçbirinde invaziv kanser saptanmamıştır (59). Gebe kadınlarda eğer konizasyon sınırları displazi açısından pozitif ise %22 hastalığın halen devam ediyor olma riski vardır ve % 10 ihtimalle hastalık evre IA1'den daha ileri bir evrededir. Dolayısıyla bu hastaların aylık klinik muayene, her trimesterde kolposkopi ile takip edilmesi, sezaryen ile doğum yapması ve doğum sonrası konizasyonun tekrarlanması gerekir. Eğer doğum sonrası geride hastalık yok ise çocuk isteği olan kadınların herhangi bir ek tedaviye ihtiyacı yoktur (60). Hastalara tekrarlama riskine karşı uzun dönem takiplerin gerekebileceği anlatılmalıdır.

Çocuk isteğini tamamlamış kadınlara histerektomi önerilmelidir. Lenfovasküler stromal invazyon (LVSI) yok ise mikroinvaziv kanserlerde tekrarlama ve hastalıktan ölüm ihtimali düşük olduğu için lenf nodu diseksiyonu yapılmaması önerilmez.

Evre IA1, konizasyon sınırı negatif ve obstetrik endikasyonlar nedeniyle sezaryen yapılacak hastalarda sezaryen histerektomi yapılabilir. Sezaryen ve histerektominin aynı anda yapılması hasta için konforludur, ancak morbiditesi daha yüksektir. Konizasyon sınırı pozitif olan olgularda doğumun sezaryen ile

yapılması ve doğum sonrası dönemde histerektomi yapmadan önce tekrar konizasyon ile invaziv hastalığın ekarte edilmesi gerekir.

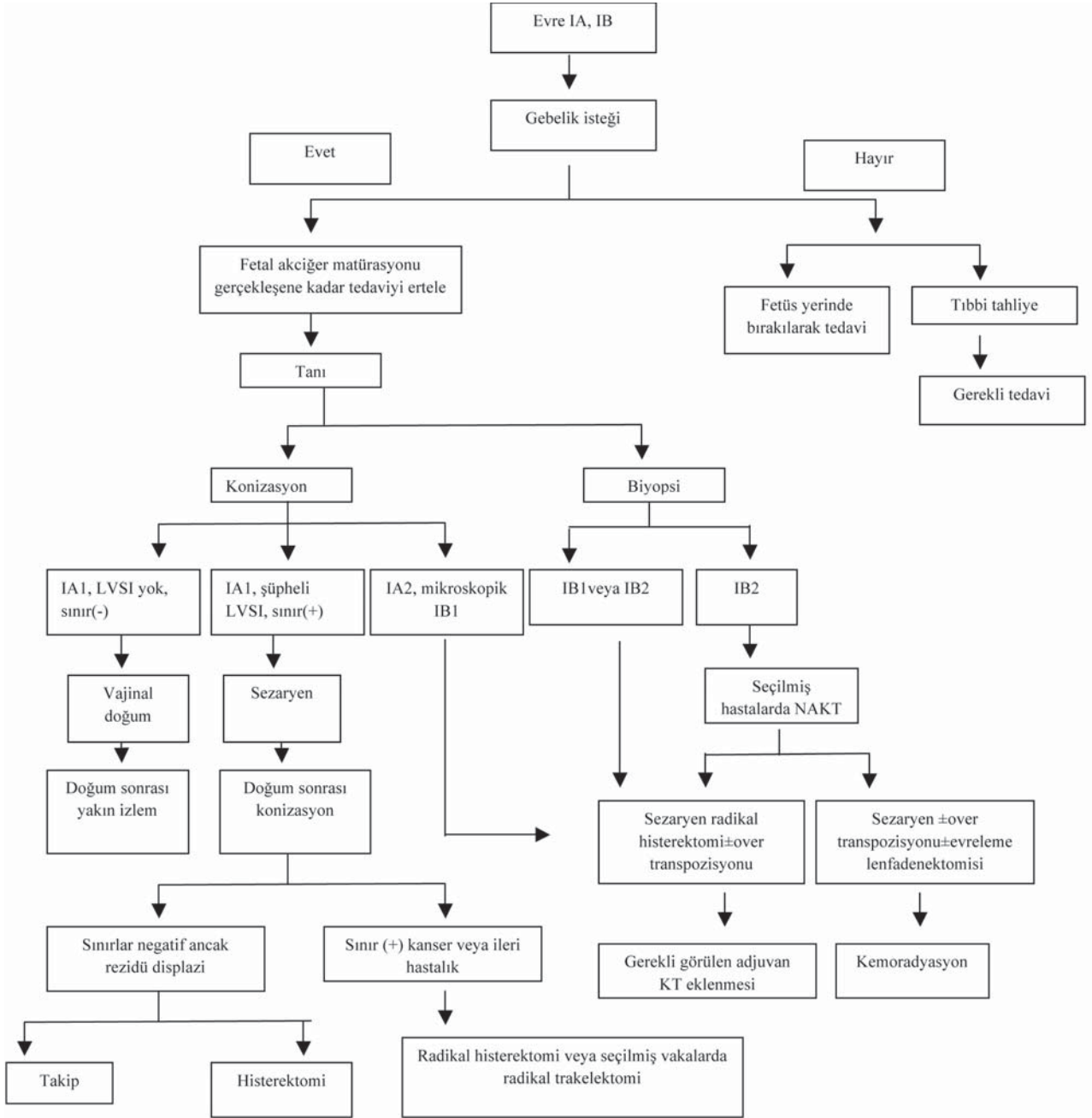
Erken Evre İnvaziv Hastalık (Evre IA2, IB, no bulky II-A): Erken evre invaziv hastalık (Evre IA2, IB, büyük hacimli olmayan IIA) varlığında, multidisipliner bir yaklaşım ile gebeliğin devam edip etmeyeceği, nihai tedavinin riskleri, gebe olan ve olmayan kadınlardaki tedavi seçenekleri, doğum zamanı ve şekline karar verilmelidir. Eğer tanı anında fetüsün akciğer gelişimi tamamlandı ise derhal doğum ve annenin nihai tedavisinin planlanması önerilir. Doğumun sezaryen ile yapılması önerilir (61). Sezaryen sırasında evreleme için pelvik ±paraaortik lenf nodu diseksiyonu (eğer tümör 4 cm'den büyük ise veya pelvik lenf nodları tutulmuşsa) yapılması gerekir. Multipar hastalarda veya fertilitelerini korumak istemeyen evre IB1 hastalarda sezaryen radikal histerektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (62).

Fetüsün akciğer gelişimi yakın bir zamanda bekleniyorsa kortikosteroid verilerek kısa bir süre beledikten sonra doğum ve tedavi planlanabilir. Eğer fetüs henüz doğum sonrası yaşamayacak kadar küçükse ve aile de kabul ederse gebeliğin sonlandırılmasını takiben nihai tedavi yapılır (şekil 2).

Diğer tüm hastalarda tedavinin ve doğum zamanının planlanması için hastalığın evresinin, tanı aldığı gebelik haftasının, anne ve diğer aile bireylerinin gebelik hakkındaki tercihleri hasta bazında değerlendirilerek planlanmalıdır. Gebelikte serviks kanserinin yönetimi konusunda en ayrıntılı kılavuz Fransız Kılavuzu' dur (63). Buna göre;

Evre IB Hastalık < 18-22 Haftada Tanı Almış ve Pelvik Lenfadenektomi Yapılabiliyorsa

1. Evre IB1 ve tümör <2 cm: Pelvik lenfadenektomi tecrübeli cerrahlar tarafından yapılır. Lenf nodu tutulumu yoksa 4–8 hafta aralıklarla hasta MRI ile takip edilir. Hastalık ilerlemez ise fetal akciğer matürasyonu tamamlanır, tamamlanmaz nihai tedavi yapılmalıdır (8). Sezaryen sırasında radikal histerektomi yapılabilir. Lenf nodu tutulumu varsa gebelik sonlandırılmasını takiben kemoradyoterapi önerilir.
- 2-Evre IB1 ve tümör 2–4 cm: Tedavi şekline vaka bazında karar verilmelidir. Bu durumda lenf nodu metastazı ihtimali arttığı için, özellikle de hasta ilk trimesterde ise gebelik sonlandırılması önerilmelidir. Eğer hasta kabul etmez ise tedavi <2cm tümörlerdeki gibi yönetilir.



Şekil 2—Erken evre invaziv servikal kanseri olan 20 haftadan küçük gebeliği olan kadınların takibi için algoritma. LVSI: Lenfovasküler stromal invazyon, NAKT: Neoadjuvan KT.

Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2005;32:533.

Evre IB Hastalık > 18–22 Haftada Tanı Almış ve Pelvik Lenfadenektomi Yapılmıyorsa

1. Evre IB1 ve tümör <2 cm: Klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile yakın takip yapılmalıdır. Doktor hastaya fetal akciğer matürasyonunu beklerken hastalığın ilerleme riskini anlatmalıdır. Fetal akciğer matürasyonu tamamlanır, tamamlanmaz nihai tedavi yapılmalıdır. Sezaryen sırasında radikal histerektomi yapılabilir.
2. Evre IB1 ve tümör 2–4 cm: Tedavi şekline vaka bazında karar verilmelidir. Eğer tümör miada yakın bir zamanda tanı aldı ise tedavi <2 cm tümörlerde olduğu gibi yapılır. Eğer tümör boyutu 4 cm. yakın ise neoadjuvan kemoterapi (NAKT) düşünüle-

bilir . Ancak hastaya bu tedavinin hastalığın ilerleme riski ve NAKT'nin fetüs üzerindeki etkilerinin tam olarak bilinmediği açıklanmalıdır.

4 cm'den Büyük Tümörü Olan Hastalar

Eğer tanı 20–22 haftadan önce kondu ise hastalara tahliye yapılmadan veya yapıldıktan sonra kemoradyasyon önerilir. Eğer tümör 22 haftadan sonra tanı aldı, radyolojik görüntüleme serviks dışına yayılım yok ise fetal akciğer gelişimi tamamlandıktan sonra sezaryen, paraaortik evreleme cerrahisi ve ardından kemoradyasyon önerilir. Bir başka seçenek de NAKT'dir.

Daha agresif bir tümör grubu (küçük hücreli karsinom) saptanan hastalarda tedavi şekline vaka bazında karar verilmelidir.

Lokal ileri evre hastalık varlığında, kanıtlanmış lenf nodu pozitifliği olan vakalarda, hasta isteği varsa, gebelik esnasında hastalık ilerlediğinde gebelik haftasından bağımsız olarak acil nihai tedavi gerekir. Ancak tüm hastalarda annenin göreceği yarar bebeğin prematürüteden göreceği zarara karşı tartılmalıdır. Özellikle 2. trimesterin sonu ve 3. trimesterin başında birkaç hafta beklemek fetüsün prognozunu belirgin şekilde düzeltirken, annenin prognozunu etkilemez. Erken evre servikal kanseri olan 98 gebenin 3–40 haftalık bir bekleme süresine maruz kaldığı bir çalışmada hastaların %96'sının hastalısız hayatta olduğu bildirilmiştir .

Evre 1 servikal kanseri bulunan ve tedavileri ortalama 8 hafta ertelenen 22 gebenin gebe olmayan kadınlar ile kıyaslandığı bir çalışmada da 5 yıllık yaşam oranları benzer olarak rapor edilmiştir . Uzak metastazi olan gebe hastalara gebelik esnasında kemoterapi verilerek fetüsün daha da olgunlaşması ve yaşama şansının artması sağlanabilir.

Genellikle invaziv servikal kanseri olan gebelerin yönetimi gebe olmayan kadınlardaki gibidir. Cerrahi ve nihai radyoterapinin etkinliği benzer ancak morbiditeleri ve komplikasyonları farklıdır. Nihai cerrahi tedavinin avantajları; radyasyona bağlı vajinal darlıkları, erken ve geç dönem gastrointestinal toksisiteleri engellemesi ve over fonksiyonlarını korumasıdır. Cerrahi tedavinin bir başka faydası da cerrahın pelvis ve abdomeni klinik evrede fark edilmemiş hastalık açısından inceleyebilmesidir.

Diğer yandan radyasyon tedavisi cerrahiye bağlı erken ve geç dönem sekelleri engeller, kan kaybını azaltır, yatış süresini kısaltır ve organ yaralanmalarına karşı korur. Eğer ilk olarak radyoterapi verilecek ise kemoterapi ile eş zamanlı olarak (kemoradyoterapi)

pi) verilmelidir. Çünkü cisplatin sadece radyoterapi ile beklenen 5 yıllık yaşam şansına %12 ek yaşam şansı katar .

Gebelik sonlandırmasını seçen erken gebelik haftasındaki hastalara tıbbi tahliye yapmadan radikal histerektomi ve eğer mümkünse overlerin korunması önerilir. Alternatif olarak radyoterapi başlanabilir ve düşüğe neden olur. Eğer tedavi esnasında fetüs ölür ancak spontan olarak düşük gerçekleşmez ise misoprostol ile tıbbi tahliye yapılabilir.

Sezaryen ile doğum evre IA2, IB- IIA hastalığı olan tüm gebelere önerilir. Bebek doğurtulup histerektomi kapatıldıktan sonra radikal histerektomi ve pelvik/paraaortik lenfadenektomiye geçilebilir. Sezaryen radikal histerektomi gebe olmayan hastalardaki radikal histerektomi ile kıyaslandığı zaman daha çok kan kaybı ve transfüzyon ihtiyacı ile ilişkilidir .Ancak ortalama hastanede kalış, operasyon sonrası ateş görülme sıklığı, yara yeri enfeksiyonu sıklığı, yara açılması, apse oluşumu, tromboembolik hastalık veya üriner sistem enfeksiyonu benzer sıklıkta görülür .İki ayrı cerrahi işlem yapılması ile karşılaştırıldığında sezaryen histerektomi yapmanın avantajı daha fazla görünmektedir.

Evre IA2 veya küçük evre IB1 hastalığı olan ve fertilesinin korunmasını isteyen hastalarda doğum sonrası 6–8. haftalarda radikal histerektomiye alternatif olarak radikal trakelektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Trakelektomi gebelikte de yapılabilir ancak trakelektomi yapıldığında 2. trimester gebelik kaybı (%9,5) ve erken doğum(%25) daha sıktır.

Erken gebelikte eksternal- beam radyoterapi fetüs yerinde bırakılarak yapılabilir ve genellikle fetal ölümüne neden olur. Tıbbi tahliye yapıldıktan sonra radyoterapiye intrakaviter brakiterapi olarak da devam edilebilir. İkinci trimesterde fetal dokular radyasyona daha az duyarlı olduğu için radyoterapi öncesi fetüsün tahliye edilmesi önerilir.

Evre IIB ile IVA: Evre IIB ile IVA arasında kemoradyoterapi tercih edilir. Evre IVB hastalarda ise daha sistemik bir yaklaşım gereklidir.

İleri evre hastalığı olan kadınlarda tedavinin ertelenmesi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Bazı onkologlar 4 cm den daha büyük kitlesi ve lenf nodu pozitifliği olan kadınlarda tedavinin ertelenmemesi gerektiğini savunmuşlardır . Lenf nodlarının durumu laparoskopik lenf nodu diseksiyonu ile anlaşılabilir.

Neoadjuvan Tedavi Kullanımı

Büyük hacimli veya lokal ileri evre hastalığı olan gebe olmayan kadınlarda tümör boyutlarını küçült-

mek ve ameliyat edilebilirliğini arttırmak için NAKT kullanılabilir. NAKT 'den sonra radikal histerektomi yapılır. Lokal ilerlemiş servikal kanseri olan, gebelik terminasyonunu veya fetüse zarar verecek herhangi bir tedaviyi kabul etmeyen gebe kadınlarda NAKT kullanılmıştır. Bu gebelerde NAKT fetüs güvenle doğurtulabileceği bir haftaya gelinceye kadar hastalığın gerilemesini sağlamak veya ilerlemesini kontrol altına almak için kullanılır. Gebelikte NAKT almış 16 hasta bildirilmiştir. Hastaların bazılarında cisplatin bazılarında ise cisplatin ile birlikte bleomisin, vinkristin veya paklitaksel verilmiştir. Evre IB hastalığı olan 10 hastanın takibinde sonuçlar iyi iken daha ileri evre olan 6 hastadan 5'i servikal kanserden ölmüştür. Bebeklerin hepsi sağlıklı olarak doğmuştur ve doğumsal anomali bildirilmemiştir.

Gebelikte Kemoterapi: Gebelikte kemoterapinin etkileri gebelik haftasına, kullanılan ajanlara ve doza bağlıdır (64). Servikal kanser tedavisinde kullanılan en etkin ilaç cisplatin'dir. Cisplatinin diğer kemoterapötik ajanlarla kombine edilmesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Pek çok hayvan çalışmasında cisplatinin gebelik kaybı riskini arttırdığı rapor edilmesine rağmen teratojenik etkileri izlenmemiştir (65). İnsan gebeliklerinin incelendiği bir çalışmada cisplatin kullanım öyküsü bulunan 2 fetüste intrauterin büyüme kısıtlılığına, 2 orta dereceli çift taraflı duyma azlığına ve 1 nedeni bilinmeyen ventrikülomegaliye rastlanmıştır. Ancak bu vaka sunumları cisplatin ile fetal anomaliler arasında bir nedensel ilişkiyi göstermemektedir. Cisplatin maruz kalan yenidoğanlarda geçici nötrojeni de bildirilmiştir. Plasentanın sitotoksik ilaçları metabolize etmesi ve kemik iliğinin düzelmesi için ideal olan kemoterapi ile doğum arasında birkaç hafta bulunmasıdır. Gebeliğin sonuna doğru doğum riski arttığı için kemoterapinin 3. trimesterin sonlarına doğru verilmemesi ihtiyatlı bir yaklaşım olur (66). Herhangi bir evrede sistemik metastazı olan kadınlar ile evre IV B hastalığı olan kadınlar ilk olarak sistemik kemoterapi adaydırlar. Evre IB2, IIA veya çok erken IIB hastalığı olan kadınlar, 2. trimesterin ortalarında tanı aldı ve gebeliği devam ettirmeye kararlı ise 6-10 haftalık bir NAKT faydalı olur. Fakat gebeliğin ilk trimesterinde başvuran hastalarda uzun süreli bir NAKT gerekir ve hastanın fayda görüp görmeyeceği tam olarak bilinmemektedir. IIB-IVA hastalara KT önerilmez ancak hasta gebeliği devam ettirmeye kararlı ise KT verilebilir.

Doğum Şekli: Evre IA1 hastalığı olan ve konizasyon sınırı negatif olan gebelerde doğum şekli önemli de-

ğildir (3). Dolayısıyla bu tip hastalarda sezaryen obstetrik endikasyonlarla yapılır. Doğum şekli ile anne sonuçlarını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Ancak retrospektif çalışmalarda mikroskopik servikal kanseri olan hastalarda vajinal doğumun hastanın prognozunu olumsuz etkilemediği bildirilmiştir (3). Büyük bir servikal tümör varlığında vajinal doğumun servikal kanser prognozunu kötüleştirdiği konusunda fikir birliği vardır (3). Büyük hacimli ve kolay parçalanabilir tümörü olan hastalar ve fıçı şekilli servikal kanseri olan hastalar vajinal doğuma kalkıştıklarında aşırı bir kanama veya doğum kanalında obstrüksiyon meydana gelebilir (67). Bu hastalarda fetal akciğer gelişimi sağlanır sağlanmaz sezaryen planlanması önerilir. Epizyotomi bölgesine kanser implantasyonu 15 vakada bildirilmiştir ve çok gerekli değilse servikal kanseri olan kadınlara epizyotomi uygulanmamalıdır.

Uzun Dönem Sonuçlar: Pek çok çalışmada servikal kanser tanısını gebelikte almış kadınlarla gebe olmayan kadınlar karşılaştırıldığında prognozda evrelere göre bir farklılık bulunmamıştır. Ancak veriler kısıtlıdır (8,9). Gebelikte tespit edilmiş 40 servikal kanser vakasını 89 gebe olmayan hasta ile karşılaştıran bir çalışmada 30 yıllık sağ kalım oranları arasında bir farklılık izlenmemiştir (8). Bir başka çalışmada da gebelikte tanı almış 53 evre IB hasta gebe olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında 5 yıllık sağ kalım benzer ve gebelikte tedavinin başladığı zamandan bağımsız bulunmuştur (9).

Servikal kanserin gebelik üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. İki retrospektif çalışmada eğer gebelik sonlandırılmadı ise kanserin gebelik sonuçları üzerine olumsuz bir etkisi olmadığını göstermiştir (8). Doğum sırasındaki ortalama gebelik haftası, preterm doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı, ölü doğum hızları servikal kanseri olan ve olmayan gebe hastalarda aynıdır. 136 servikal kanserli hastanın incelendiği bir başka çalışmada erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma servikal kanserli gebelerde daha sık bulunmuştur (68).

Sonuç olarak; gebelikte servikal kanserin erken tanısı, uygun tedavisi ve yönetimi ile maternal ve fetal morbidite ve mortalite azaltılması mümkündür.

KAYNAKLAR

1. 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;85:1134-7.

2. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004;102:228-32.
3. Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:633-43.
4. Creasman WT. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:281-6.
5. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1128-35.
6. Demeter A, Sziller I, Csapó Z, et al. Outcome of pregnancies after cold-knife conization of the uterine cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23:207-10.
7. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19:611-30.
8. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991; 9:1956-61.
9. Hopkins MP, Morley GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:9-13.
10. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 82:598-602.
11. Palle C, Bangsbo S and Andreasson B: Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 306-310, 2000-10.
12. Douvier S, Filipuzzi L and Sagot P: Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 31: 851-855, 2003-5.
13. Yost NP, Santoso JT, Mcintire DD and Iliya FA: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. 1999: *Obstet Gynecol* 93: 359-362.
14. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:346-55.
15. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364:1678-83.
16. Preti VB, Hatschbach SB, Linhares JC et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: experience in a service in southern Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009 ;31:604-8.
17. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004; 102:228-32.
18. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:113.e 1-6.
19. Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. *Cancer.* 2008 Dec 25;114:481-8.
20. Cubo-Abert M, Centeno-Mediavilla C, Franco-Zabala P et al. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 ;16:34-8.
21. Frega A, Scirpa P, Corosu R et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2743-6.
22. Connolly TP, Evans AC. Atypical Papanicolau smear in pregnancy. *Clin Med Res* 2005;3:13-28.
23. Adhya AK, Mahesha V, Srinivasan R et al. Atypical glandular cells in cervical smears: histological correlation and suggested plan of management based on age of the patient in low-resource setting. *Cytopathology* 2009;20:375-9
24. DeSimone CP, Day ME, Tovar MM et al. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap test classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006;107:1285-91.
25. Rubin S, Hoskins WJ. Cervical cancer and pre-invasive neoplasia. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996.
26. Slama J, Freitag P, Dunder P. Outcomes of pregnant patients with Pap smears classified as atypical glandular cells. *Cytopathology.* 2011 Aug 17.
27. Tam KF. Atypical glandular cells in cervical smear during pregnancy and postpartum period. *Clin Med Res* 2005;3:1-2.
28. Kobayashi TK, Okamoto H. Cytopathology of pregnancy induced cell patterns in cervicovaginal smears. *Am J Clin Pathol* 2000;114:S6-20.
29. Biscotti CV, Gero MA, Toddy SM, Fischler DF, Easley KA. Endocervical adenocarcinoma in situ: an analysis of cellular features. *Diagn Cytopathol* 1997;17:326-332.
30. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1997;17:99-107.
31. Chhieng DC, Elgert P, Cangiarella JF, Cangiarella JF, Cohen JM. Significance of AGUS Pap smears in pregnant and postpartum women. *Acta Cytol* 2001;45:294-9.
32. Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP et al. A prospective study of conization of the cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN)—a preliminary report. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:314-318.
33. Connor JP. Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:331-342.
34. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81:915-8.

35. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62:31-6.
36. Colposcopy-Cervical Pathology: Textbook and Atlas, 3rd, Burghardt E, Pickel H, Girardi F (Eds), Thieme, 1998.
37. Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B and Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 162-165.
38. Murta EF, de Souza FH, de Souza MA and Adad SJ: High grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori* ; 88: 246-250.
39. Robova H, Rob L, Pluta M et al. Squamous intraepithelial lesion- microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 611-614.
40. Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:533-46.
41. Palle C, Bangsbøll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:306-10.
42. Hannigan EV. Cervical cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:837-45.
43. Averette HE, Nasser N, Yankow SL, Little WA. Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:543-9.
44. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;109:314-319.
45. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004;291:2100-2106.
46. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:325-332.
47. Clinical Gynecologic Oncology, 6th, DiSaia PJ, Creasman WT (Eds), Mosby, 2002.
48. Poynor EA, Barakat RR, Hoskins WJ. Management and follow-up of patients with adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1995;57:158-164.
49. Goldberg GL, Altaras MM, Block B. Cone cerclage in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77:315-7.
50. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006 Feb 11;367(9509):489-98.
51. Crane JMG, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006;107:37-44.
52. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; 109:309-313.
53. Jolley JA, Wing DA. Pregnancy management after cervical surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Dec;20(6):528-33.
54. Gentry DJ, Baggish MS, Brady K, et al. The effects of loop excision of the transformation zone on cervical length: implications for pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:516-520.
55. Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1393-1397.
56. Crane JMG, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2006; 107:37-44.
57. O'mahony S. Endoscopy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21:893-9.
58. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, et al. 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.
59. 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; 87:185-9.
60. Ward RM, Bristow RE. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:613-7.
61. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol*. 2000;95:832-838.
62. Sivanesaratnam V, Jayalakshmi P, Loo C. Surgical management of early invasive cancer of the cervix associated with pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1993;48:68-75.
63. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D; French Working Group on Gynecological Cancers in Pregnancy; Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG); Société Française de Chirurgie Pelvienne (SFCP); Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:1638-41.
64. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283-91.
65. Köpf-Maier P, Merker HJ. Effects of the cytostatic drug cis-platinum on the developing neocortex of the mouse. *Teratology* 1983; 28:189-99.
66. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004; 4:889-902.
67. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82:1529-34.
68. Dalrymple JL, Gilbert WM, Leiserowitz GS, et al. Pregnancy-associated cervical cancer: obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17:269-76.