

GEBELİK VE JİNEKOLOJİK KANSERLER

PREGNANCY AND GYNAECOLOGIC CANCERS

Ercan Yılmaz¹, Ebru İnci Coşkun¹, Çağatay Taşkıran²

ÖZET

Jinekolojik tümörler kadın reproduktif döneminin farklı dönemlerinde ortaya çıkabilen önemli sağlık sorunları arasındadır. Başta endometriyum kanseri olmak üzere over, serviks, vulva ve vajen kanserleri kadın genital sisteminin tümörleri arasındadır. Tedavilerinde multidisipliner yaklaşım gerektiren bu tümörlerin insidansı son yıllarda gelişmiş tanı ve artan tarama yöntemlerinin kullanılması nedeniyle artış göstermektedir. Gebelik döneminde de bu jinekolojik tümörlerin insidansı son yıllarda önemli bir yükseliş trendine girmiştir. Tedavinin ana prensiplerini oluşturan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gebelere bazı farklılıklar göz önüne alınarak uygulanabilmektedir. Gebeliğin jinekolojik onkolojik tümörlerin prognozu üzerine olumsuz bir etkisi olmamakla birlikte fetal viabilite göz önüne alınarak tedavide yapılan gecikmeler, tedavi zamanlamasının yanlış yapılması ve bunların sonucunda tanıda yaşanan gecikmeler tedavinin çoğunlukla postpartum döneme bırakılmasına neden olmaktadır. Bu durum hem maternal sağ kalım sürelerini olumsuz yönde etkilemekte, hem de neonatal sonuçları önemli oranda negatif yönde etkilemektedir. Bu derleme yazısında gebelik döneminde jinekolojik tümörlerin doğru ve uygun tedavi modalitelerini aydınlatmaya çalıştık.

Anahtar sözcükler: Gebelik, jinekolojik kanserler

ABSTRACT

Gynaecologic tumors are among the important health issues those can arise in different terms of the female reproductive era. Ovarian, cervix, vulva, vagina and especially the endometrium cancers are the tumors of female genital tumors. In recent years these tumors which acquire multidisciplinary management, have increased by incidence because of the advanced methods of the diagnosis and the screening. There have been also an important upward trend of the incidence of the gynaecologic tumors seen in pregnancy period in recent years. The main principles of the treatment those consist of surgery, chemotherapy and radiotherapy can be applied to the pregnant population by taking into consideration of some differences. There is no harm effect of the pregnancy itself on the prognosis of gynaecologic cancers but also the delay of the treatment because of expectancy of the viability of fetus, the false timing of the treatment and as a result of the delay time of the diagnosis usually causes to reserve the treatment for the postpartum period. This situation affects both the maternal survival times and the neonatal outcomes negatively. We tried to enlighten the right and proper modalities of the treatment of gynaecologic tumors seen in pregnancy, in this review.

Key Words: Pregnancy, gynaecologic cancers

Geliş Tarihi: 18/05/2016

Kabul Tarihi: 15/08/2016

¹İnönü Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Malatya, Türkiye

²Koç Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İstanbul, Türkiye

İletişim: Ercan Yılmaz

İnönü Üniversitesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum, Malatya, Türkiye

E-posta: ercanyilmazgyn@yahoo.com

Genel Yaklaşım

Günümüz şartlarında artan ileri yaş gebelikleri preterm doğum, oligohidroamnios, intrauterin gelişme geriliği, diyabet gibi medikal sorunlara neden olmakla birlikte beraberinde gebelik ve kanser birlikteliğini de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkarmaktadır. Tüm kanserlerin %1'i, jinekolojik tümörlerin %3'ü gebelik döneminde ortaya çıkmaktadır ayrıca gebelikte görülen maternal ölümlerin %5'i ise kanser tanısı alan hastalar arasında meydana gelmektedir (1). Son yıllarda gebelik ve kanser birlikteliğinin artması bu konuyla ilgili bilgilerimizi güncellemeyi gerektirmektedir.

Kanser teşhisi için kullandığımız invazif işlemler, görüntüleme yöntemleri ve tümör marker düzeylerinin tespiti gebelerde uygulanabilmekle birlikte bazı farklılıklar muhteva etmektedir. Teşhis amacıyla kullandığımız invazif yöntemler, görüntüleme teknikleri ve serum tümör marker değerleri gebelik döneminde de kullanılabilir, ancak gebe olmayan hastalara nazaran bazı farklılıklar göstermektedir. Gerekli ise tüm invazif işlemler gebelere uygulanabilir. Fizyolojik olarak pelvik organların yer değişikliği gösterdiği akıld tutularak, patolojik hormonal değişiklikler nedeniyle uyarılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerinin bir çoğu gebelere uygulanabilir. Önemli olan konsepsiyonun ilk 2 haftasında yüksek doz maruziyete maruz kalmanın çoğunlukla spontan abortuslara neden olacağı bilinmesidir. İlk iki trimester için bu etki kendisini artmış major konjenital anomaliler olarak, üçüncü trimesterde ise mental retardasyon ve bazı minor anomaliler olarak göstermektedir (2). Görüntüleme yöntemleri için kullanılan radyasyonun fetal hasar oluşturan eşik değeri 100 mGy (0.1 Gy) olarak hesaplanmıştır. Tablo 1'de kullanılan görüntüleme yöntemlerinde elde edilen tek görüntü için fetusun maruz kaldığı ortalama radyasyon miktarı belirtilmiştir. Radyasyonun fetus üzerinde iki farklı etkisinin olduğu bilinmektedir. Deterministik etki, radyasyonun akut etkisidir, prekonsepsiyonel dönemde abortuslara, ilk trimesterde ise major konjenital anomalilere neden olmaktadır. Tanımlanan 100 mGy dozu üzerindeki radyasyonun etkisi deterministik etki olarak bilinmektedir. İkinci etki ise stokastik etki olup radyasyonun uzun dönem etkisidir. Genel olarak zeka düşüklüğü, çocukluk çağı tümörleri oluşumuna neden olan bu etki radyasyonun kümülatif etkisine bağlı olmakla birlikte bu konu ile ilgili yeterli prospektif randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden gebelik döneminde radyolojik tanı yöntemleri için en az ve en güvenilir teknikler kullanılmalıdır. Ultrasonografi en güvenilir tanı yöntemi olmakla birlikte görüntülemenin yetersiz olduğu durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilir. Kontrastlı MRG görüntülemede kullanılan gadolinium gebelikte C gru-

bu olan bir ilaç olması nedeniyle kullanımı gebelikte kısıtlıdır. Fetal etkileri net olarak aydınlatılamamakla birlikte fetal amniyon sıvısına geçip neonatal dönemde tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir (4). Jinekolojik olan ve olmayan bir çok organ ve doku tümörünün tanısında tanımlanmış tümör markerları bulunmakla birlikte, serum düzeylerinin özellikle ilk ve 2. trimesterde fluktuasyon göstermesi nedeniyle gebelikte kanser tanısında kullanımı önerilmemektedir (1).

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi bazı özellikler göstermekle birlikte gebelik döneminde kanser tanısı alan hastalarda da uygulanabilir. Cerrahi müdahale gebeliğin her trimesterinde güvenle uygulanabilir. Kullanılan anestezi ajanların genel anlamda fetus için güvenilir olduğu bilinmektedir. İntraoperatif dönemde uzun süre sırt üstü pozisyona bağlı hipotansiyon gelişebileceği unutulmamalı, özellikle 24. gebelik haftasından sonra cerrahi esnasında fetal kardiyak görüntüleme ve değerlendirme yapılmalıdır. Uterin manipülasyona bağlı artan preterm doğum riski nedeniyle profilaktik tokolitik ajanlar kullanılabilir. Gebelik döneminde değişen hematolojik parametrelere bağlı artan tromboemboli riski nedeniyle erken postoperatif dönemde antitrombotik ajanlar kullanılabilir. Gebelik döneminde hem laparoskopik, hem de laparotomik cerrahi uygulamalar kullanılabilir (5). Vizualizasyon için laparotomik yaklaşımlarda vertikal insizyonlar tercih edilirken, laparoskopi için açık laparoskopi (Hasson's tekniği) ve gebelik haftalarına göre farklı trokar giriş noktaları kullanılmaktadır (6).

Uygun endikasyon varlığında adjuvan ve/veya neoadjuvan kemoterapi uygulanabilir. İlk trimesterde kemoterapi uygulanması spontan abortus ve major konjenital anomali riskini arttırdığı için kontrendike

Tablo 1 • Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri Sonucu Fetusun Ortalama Maruz Kaldığı Radyasyon Miktarı

Kullanılan Radyolojik Görüntüleme Tekniği	Ortalama Radyasyon Dozu (mGy)
X Ray	
Karın	1.4
Göğüs	<0.01
Pelvis	1.1
Mammografi (bilateral)	<0.01
PET CT	3.3
Bilgisayarlı Tomografi	
Abdomen	8.0
Göğüs	0.06
Pelvis	25

olmakla birlikte ikinci ve üçüncü trimesterde güvenle uygulanabilir. Ancak 2. ve 3. trimesterde kemoterapi uygulanmasının minor konjenital anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum gibi komplikasyonlara neden olduğu da unutulmamalıdır (2). Bilinen en riskli ajan bir anti metabolit olan folat antagonistleridir, kemoterapi dozu ile doğum arasında en az 3-4 hafta kadar süre olmalıdır Tedavide kullanılan bir başka teknik ise radyoterapidir. Radyoterapi esnasında fetus yaklaşık olarak 30-70 Gy düzeyinde bir radyasyona maruz kalmaktadır. Bu doz fetal hasar için tanımlanan eşik değer (100mGy) çok üzerindedir. Birinci ve ikinci trimesterde karın bölgesinin kurşun bloklar ve plaklarla yeterli koruma sağlanırsa özellikle üst vücut bölgesi tümörlerinde kullanılabilirliği, üçüncü trimesterde ise yeterli korunma sağlanamayacağı için kullanımının kontrendike olduğu belirtilmektedir (3).

Gebelikte Servikal Displazilere Yaklaşım, Kolposkopi ve Konizasyon

Gebe olmayan kadınlarda saptanan bütün servikal displaziler gebelerde de tespit edilebilmektedir. Atipik glandular hücre (AGC), yüksek dereceli stromal intraepitelyal lezyon (HSIL), yüksek dereceli atipik skuamöz hücre (ASC-H), 20 yaşının üzerinde düşük dereceli stromal intraepitelyal lezyon (LSIL) ve yüksek riskli HPV'nin eşlik ettiği önemi bilinmeyen atipik skuamöz hücre (ASCUS) tanısı alan hastalarda kolposkopi endikasyonu konulabilir (7). Kolposkopi için en uygun zaman erken 2. trimesterdir. Servikal volüm artışı, desidüalizasyon, ödem ve glandular hiperplazi gebe hastaların yaklaşık %20'sinde saptandığı için yanlış teşhis koyma ihtimali gebe olmayan hastalara oranla daha yüksektir. Kolposkopik muayeneye çoğunlukla eşlik eden endoservikal küretajın gebelerde kullanım alanı bulunmamaktadır (8). Kolposkopik biopsi sonucu normal ve/veya servikal intraepitelyal neoplazi tip 1 (CIN I) tanısı olan gebelerde postpartum dönemde servikojenital smear kontrolü yapmak yeterli bir yaklaşımdır. Biopsi sonucu servikal intraepitelyal neoplazi tip 2 (CIN 2) olan hastalarda ise her trimesterde ve postpartum dönemde kolposkopi tekrarı yapmak gerekmektedir. Servikal intraepitelyal neoplazi tip 3 (CIN III) ve invaziv kanser şüphesi olan durumlarda ise konizasyon gebelerde tercih edilen bir yaklaşım haline gelmektedir. Ackermann ve ark'larının gebelik döneminde CIN III tanısı almış 77 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada rutin takip sonrası sadece 2 hastada postpartum dönemde invazif karsinom geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre gebelerde CIN III tanısı alan hastalara konizasyon yapılmadan postpartum döneme kadar takip edilebileceği söylenebilir (9). Gebelikte konizasyon sadece invazif kanser şüphesi varlığında uygulanmalıdır.

Buna rağmen ilk trimesterde uygulanan konizasyon işlemi spontan abortus oranlarını %33 oranında arttırmaktadır. Bu nedenle gebeliğin ilk üç ay konizasyon yapılması önerilmemektedir (10). Konizasyonun gebelik üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada geniş ve derin yapılan konizasyonların (18 mm'den geniş ve 15 mm'den derin) erken doğum ve erken membran rüptürü riskini arttırdığı gösterilmiştir (11). Bu sebepten ötürü gebelerde önerilen flat-cone konizasyondur.

Gebelerde Servikal Kanser Yönetimi

Gebelikte en sık saptanan jinekolojik kanser serviks kanseridir. Her on bin gebeliğin ortalama %1.2'si bu malignite nedeniyle komplike hale gelmektedir. Tedavide gebelik haftası, evre ve tümör çapı, lenf nodu tutulumu, histolojik tip ve hastanın fertilitate ve gebeliği isteyip/istememesi gibi bir çok faktör etkili olmaktadır. Genel olarak ilk trimesterde serviks kanseri tanısı konulan bir hastaya gebelik terminasyonu seçeneği sunulmalıdır. Eğer hasta gebeliğin devamını istiyorsa neoadjuvan kemoterapi, trakelektomi gibi müdahalelerin en iyi tolere edildiği ikinci trimestere kadar beklemek mantıklı olacaktır. Üçüncü trimesterde kanser tanısı konan bir hastada ise fetal akciğer matürasyonu tamamlandıktan sonra gebelik sonlandırılmalı ve postpartum veya intrapartum dönemde standart tedavi uygulanmalıdır (12). Evre IA1 lezyonlarda hastanın gebeliğe devamı ve sonraki yıllarda fertilitate beklentisi tedavinin şeklini belirleyen en önemli etkidir. Hastanın isteğine göre evre IA1 lezyonlar basit histerektomi ve/veya konizasyon ile tedavi edilebilir. Evre IA2 ve <2cm altında tümör çapı olan evre IB lezyonlarda ise ikinci trimesterde mutlak suretle pelvik lenfadenektomi yapılmalı, lenf nodu tutulumu varsa gebelik sonlandırılıp standart tedaviye (Radikal histerektomi ve lenfadenektomi, gerekli durumlarda adjuvan kemoterapi veya radyoterapi) başlanmalıdır. Evre IB tanısı alıp 2-4 cm arasında olan lezyonlarda ise neoadjuvan kemoterapi veya lenfadenektomi tercih edilebilen bir yaklaşımdır. Burada daha önce kabul edilen yaklaşımlardan farklı olarak 4 cm'ye ulaşmış kitlelerde paraaortik lenfadenektominin yapılmasında önerilmektedir. Lenf nodu tutulumu varsa daha önce anlatıldığı gibi gebelik sonlandırılmalı ve standart tedaviye başlanmalıdır. Lenf nodu tutulumu yok ise hastalara fetal akciğer matürasyonu kazanılana kadar neoadjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Doğum kararı alındıktan sonra hastalığın cerrahi ve medikal tedavisi tamamlanabilir. Evre IB2-IIB lezyonlarda ise neoadjuvan kemoterapi ilk seçenek olarak tercih edilmeli, sezaryen sonrasında hastanın fertilitate isteği göz önüne alınarak geniş bir trakelektomi veya standart cerrahi tedavi uygulanmalıdır. İleri evre lezyonlarda ise hastanın gebeliği isteyip istememesine bağlı olarak tedavi birey-

selleştirilmeli, neoadjuvan kemoterapi ya da medikal abortus sonrası kemoradyoterapi uygulanmalıdır (1).

Serviks kanseri tanısı almış hastalarda trakelektomi uygulanabilirliği kabul görmüş bir yaklaşımdır. Özellikle erken evre ve fertilitte beklentisi olan hastalarda serviksin eksize edilmesi olarak tanımlanan bir cerrahi işlemdir. Abdominal, vajinal ve laparoskopik olarak gerçekleştirilmiş trakelektomi vakaları literatürde bildirilmiştir (13). Tablo 2'de özetlendiği üzere gebelerde trakelektomi uygulanması erken evre serviks kanseri tanısı alan hastalarda oldukça etkili bir cerrahi yöntemdir (14).

Gebelikte döneminde tanı alan serviks kanseri hastalarında neoadjuvan kemoterapi uygulanımı ilk kez 1999 yılında tanımlanmış olmakla birlikte, 2 cm üzerinde servikal kitlesi olan evre IB1 lezyonlarda ve evre IB2-IIIB serviks kanseri hastalarında uygulanabilmektedir (10). Neoadjuvan kemoterapi uygulanması ile akciğer matürasyonu için gerekli süre kazanılmış olmaktadır. Gebelik döneminde kemoterapötik ajanların kullanımının güvenliğini araştıran geniş çaplı çalışmalar bulunmamakla birlikte, genel ilkeler doğrul-

tusunda ikinci trimesterde, organogenez sağlandıktan sonra uygulamanın major konjenital anomalilerin gelişme riskini azalttığı bilinmektedir (1). Serviks kanseri tedavisinde tercih edilecek olan kemoterapötik ajanlar platin bazlı ilaçlardır. Özellikle sisplatin (75 mg/m²), plasental geçiş oranı daha düşük olması nedeniyle karboplatine oranla daha güvenilir bir kemoterapötiktir. Yapılan bir çalışmada karboplatinin amniyon sıvısına %60 oranında geçtiği, bu oranın sisplatin için ise sadece %10 olduğu gösterilmiştir (15). İkinci trimesterde başlanan kemoterapötik ajanlar 3 hafta ile uygulanmalı, planlanan doğum haftasından yaklaşık bir kaç hafta öncesinde kemoterapi uygulanması sonlandırılmalıdır. Tablo 3'te serviks kanserinde neoadjuvan kemoterapi uygulanmasının etkinliği, maternal ve neonatal sonuçları özetlenmiştir (16).

Gebelik ve Over Kanserleri

Özellikle ilk trimesterde ultrasonografinin yaygın kullanımı sonucu insidental olarak saptanan adneksiyel kistlerin insidansı giderek artmaktadır ve her 100 gebenin yaklaşık ikisinde özellikle ilk trimesterde ad-

Tablo 2 • Erken Evre Serviks Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Trakelektominin Hasta Sağkalım, Gebelik ve Neonatal Sonuçlar Üzerine Etkileri. SCC; Skuamöz Hücreli Karsinom, AC; Adenokanser

Otör	Gebelik Haftası	Evre, Histoloji	Rekürrens	Gebelik Sonuçları	Neonatal Sonuçlar
Abdominal Trakelektomi					
Ungar L, 2006	7	IB1, SCC	Yok	Yok	-
	8	IB1, SCC	Yok	Yok	-
	9	IB1, SCC	Yok	Yok	3220 gr, sağlıklı
	13	IB1, SCC	Yok	Yok	-
	18	IB1, SCC	Yok	Yok	2980 gr, sağlıklı
Mandic A, 2009	19	IB1	Yok	36. hafta C/S	2580 gr, sağlıklı
Abu-Rustum, 2010	15	IB1	Yok	39. hafta C/S	Sağlıklı
Vajinal Trakelektomi					
Nieuwenhof HP, 2008	18	IB1	Yok	36. hafta C/S	Sağlıklı
Iwami N, 2011	16	IB1, AC	Yok	34. hafta C/S	2112 gr, sağlıklı
Sioutas A, 2011	13	IB1, AC	Yok	37. hafta C/S	Sağlıklı
	13	IB1, SCC	Yok	29. hafta C/S	Sağlıklı
	12	IA2	Yok	37. hafta C/S	2584 gr, sağlıklı
Ferrioli D, 2012	22	IB1, AC	Evet	31. hafta C/S	Sağlıklı
	11	IA2, SCC	Yok	Abortus	-
	5	IA2, SCC	Yok	35. hafta C/S	Sağlıklı
Kolomainen DF, 2013	16	IB2, SCC	Yok	26. hafta C/S	Sağlıklı
Laparoskopik Trakelektomi					
Kyrgiou M, 2015	14	IB1, SCC	Yok	36. hafta C/S	2182 gr, sağlıklı

Tablo 3 • Serviks Kanseri Tanısı Alan Gebelerde Neoadjuvan Kemoterapi Uygulama Şekli ve Maternal/Neonatal Sonuçlar Üzerine Olan Etkisi. SCC; Skuamöz Hücreli Karsinom, CCC; Berrak Hücreli Karsinom

Ötör, Yıl	Yaş	Evre	Histoloji	Kemoterapi			Doğum Haftası	Maternal Rekürrens	Fetal Sonuçlar
				Başlama Haftası	Kemoterapötik Ajan	Adjuvan Tedavi			
Giachione PL, 1996	34	IB1	SCC	17	CisP 75 mg/m ²	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	32	Yok	Sağlıklı
Tewari K, 1998	34	IIA	SCC	16	1 mg/m ² V+ 50 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	34	Var	Sağlıklı
Marana HR, 2001	26	IIB	SCC	14	30 mg/m ² B+50 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	38	Var	Sağlıklı
Caluwaerts S, 2006	28	IB1	SCC	17	75 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	32	Yok	Sağlıklı
Bader AA, 2007	38	IIA	SCC	19	1 mg/m ² V+50 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	33	Yok	Sağlıklı
Benhaim Y, 2006	30	IIIB	SCC	22	50 mg/m ² CisP	Kemoterapi + Brakiterapi	28	Var	Sağlıklı
Palaia I, 2007	30	IIB	SCC	20	75 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	35	Yok	Sağlıklı
Karam A, 2007	28	IB2	SCC	23	40 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	33	Yok	Sağlıklı
Seamon LG, 2009	30	IIIB	CCC	23	40 mg/m ² CisP	Radikal Radyoterapi	31	Yok	Sağlıklı
Boyd A, 2009	26	IIB	CCC	21	100 mg/m ² CisP	C/S	35	Yok	Sağlıklı
Chun KC, 2010	27	IB2	SCC	27	Paclitaxel+CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	36	Yok	Sağlıklı
Ayhan A,2012	26	IB1	CCC	18	75 mg/m ² CisP	C/S+tip3histerektomi+BPPLND	32	Yok	Sağlıklı

neksiyel bir kitlenin tespit edildiği bildirilmektedir. Bu kitlelerinde ortalama %1-6'sı over tümörü tanısı almaktadır (17). Over kanserleri içerisinde en büyük grubu epitelyal over tümörleri (%49-75), germ hücreli over tümörleri (%6-40) ve seks kord stromal hücreli tümörler (%9-16) oluşturmaktadır (18).

Epitelyal over tümörü tanısı alan bir gebe ilk trimesterde ise her zaman olduğu gibi gebeliğin sonlandırılması, benzer olarak üçüncü trimesterde ise ve fetal akciğer matürasyonu tamamlanmışsa doğum seçeneği hasta ve yakınları ile konuşulmalıdır. Gebeliğin devamını isteyen hastalara ikinci trimesterde laparoskopik veya laparatomik cerrahi girişimler, neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapötik ajanlar uygulanabilir. Evre I ve II epitelyal over kanseri tanısı alan hastalarda uygulanacak cerrahi girişimin ana hatları bilateral salpingooforektomi, omentektomi, multipl periton biopsilerin alınması, apendektomi ve yapılabilirse lenfadenektomi olmalıdır. Doğumu takiben gastaya adjuvan cerrahi ve medikal tedaviler uygulanabilir. İleri evre epitelyal over tümörü tanısı alan hastalarda ise cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi uygulanabilir. Bu hem tümör dokusunun kontrolünü sağlayarak cerrahi morbiditeyi azaltır, hem de akciğer matürasyonu için önemli oranda zaman kazanılmasını sağlar. İleri evre epitelyal over tümörlerinde cerrahinin ana prensibi optimum sitoredüksiyonu antenatal dönemde uygulamaktır. Her zaman mümkün olmayan bu yaklaşım sonrası postpartum dönemde cerrahinin tamamlanması ve adjuvan kemoterapi tedavinin esasını oluşturmalıdır (19).

Borderline over tümörleri, tüm epitelyal over tümörlerinin %10-20'sini oluşturmakla birlikte bu oranın yaklaşık 1/3'ü gebelik döneminde karşımıza çıkmaktadır (20). Tanı aldıklarında genellikle evre I olarak tanımlanmaktadır. Cerrahi tedavilerinde tek taraflı salpingooforektomi, omentektomi, pertoneal biopsi gibi cerrahiler yeterli olmaktadır. Müsinöz borderline tümörler için apendektomi de cerrahi tedaviye eklenmelidir (21). Gebelik döneminde borderline over tümörü tanısı alan hastalar üzerinde yapılan en geniş çaplı araştırma Fauvet ve ark.'larına aittir. Toplam 40 hastanın sonuçlarının incelendiği bu çalışmada otuzaltı hastaya antenatal dönemde, 4 hastaya ise postpartum dönemde cerrahi tedavi uygulanmıştır. Gebelik sonuçları incelendiğinde 32 hastanın term doğum yaptığı, 3 hastanın gebeliğinin abortus ile sonuçlandığı, 2 hastanın isteği doğrultusunda gebeliğinin sonlandırıldığı, 2 hastanın ise preeklampsi nedeniyle gebeliğinin 7. ayda sezaryen ile sonlandırıldığı görülmüş, bir hastanın ise bilgilerine ulaşılamamıştır. Postpartum uzun dönem takipler sonucunda sadece 3 hastada rekürrens olduğu bildirilmiştir (22).

Germ hücreli ve seks kord stromal hücreli tümörlerin gebelik döneminde takibi benzerlik göstermektedir.

Çoğunluğu evre I'de tanı almaktadır, cerrahi tedavilerinde tek taraflı salpingooforektomi işlemi yeterli olmakla birlikte uygun endikasyonlarda pelvik ve/veya paraaortik lenfadenektomi, omentektomi işlemleri de uygulanabilmektedir. Adjuvan kemo/radyoterapi yine uygun endikasyon varlığında postoperatif dönemde tercih edilebilecek tedavi yöntemleri arasındadır. Gebeliği döneminde germ hücreli over tümörü tanısı alan 102 hastanın maternal ve neonatal sonuçlarının incelendiği literatürdeki en geniş çaplı alımda hastalar dört gruba ayrılmış. Birinci gruptaki hastalara (n=22) fetal sağkalım gözetilmeksizin cerrahi tedavi uygulanmış, ikinci gruptaki hastalara (n=46) fetal iyilik gözetilerek cerrahi tedavi uygulanmış, 21 hastaya intrauterin dönemde maternal kemoterapi, 19 hastaya ise postpartum dönemde kemoterapi uygulanmış. Üçüncü gruptaki hastalar tanı aldıktan cerrahi tedavileri doğum sonrasına kadar ertelenmiş, son gruptaki hastalarda ise germ hücreli over tümörü tanısı sezaryen esnasında insidental olarak saptanmış. Çalışmanın sonucunda hastaların sağ kalım oranları incelendiğinde 2. gruptaki yani tanı alır almaz antenatal dönemde cerrahi tedavi uygulanan hastaların 5 yıllık sağkalım sürelerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca neonatal sonuçların gayet iyi olduğu, hastaların önemli bir kısmının term doğum yapmış olduğu anlaşılmaktadır (23). Antenatal dönemde seks kord stromal hücreli tümör tanısı alan hastaların sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde ise 46 hastanın sonuçları değerlendirilmiş, hastaların %54.3'üne antenatal dönemde cerrahi, %45.7'sine ise postpartum dönemde cerrahi uygulanmış. Çoğunluğu evre I olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %89.3 olarak hesaplanmıştır. Evrelere göre analiz edildiğinde evre I için bu oran %100, evre II-IV için ise %70 olarak tespit edilmiştir. Neonatal sonuçlar incelendiğinde ise hastaların %78.3'ünün canlı doğum yaptığı görülmüştür (24).

Gebelik ve Endometrium Kanseri

Endometrium kanseri en sık izlenen kadın genital kanseri olmakla birlikte gebelik döneminde oldukça nadir olarak karşımıza çıkmaktadır (25). Çoğunlukla ilk trimesterde spontan abortus ya da dilatasyon ve küretaj (D&C) materyallerinin patolojik incelemesi sonucu tanı konulmaktadır. Oluşumunda farklı teoriler ortaya atılmış olsada endometrium dokusunda progesterona refraktör bölgelerin bulunduğu teorisi günümüzde en fazla kabul edilen görüştür. Özellikle ilk trimesterde çok yüksek östrojen seviyelerinin bu progesterona dirençli bölgeler üzerinde sürekli stimulan etki göstermesi endometrium kanseri oluşumunu açıklayabilmektedir (26). Bununla birlikte artmış hiperglikolize hCG seviyelerinin TGFβ'yı antagonize ederek tümör hücreleri

Tablo 4 • Gebeliği Döneminde Endometriyum Kanseri Tanısı Almış Hastaların Özellikleri. SAB; Spontan Abortus, EAB; Elektif Abortus, D&C; Dilatasyon ve Küretaj, TAH; Total Abdominal Histerektomi, TAH+BSO; Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooforektomi, OMT; Omentektomi, PPLND; Pelvik ve Paraaortik Lenfadenektomi, MPA; Medroksiprogesteron Asetat

Otör	Yaş	Semptom	Gebelik Haftası	Evre	Tedavi	Takip, Ay
Schumann ve ark	43	Vajinal kanama	10, SAB	IB, G1	TAH+BSO	Sağlıklı, 20 ay
Westmann ve ark	40	Vajinal kanama	İlk trimester, D&C	IA, G1	TAH+BSO	-
Karlen ve ark	21	Vajinal kanama	6, D&C	IA, G1	TAH	Sağlıklı, 72 ay
Sandstrom ve ark	37	Vajinal kanama	8, EAB	IA,G1	TAH+BSO	Sağlıklı, 30 ay
Zirkin ve ark	42	Vajinal kanama	İlk trimester,D&C	IB, G1	TAH+BSO	-
Suzuki ve ark	30	Vajinal kanama	7, D&C	IB,G2	TAH+BSO	Sağlıklı, 60 ay
Ayhan ve ark	44	Vajinal Kanama	5, D&C	IA, G1	TAH+BSO+ OMT+PPLND	Sağlıklı
Carinelli ve ark	40	Amenore	İlk trimester, EAB	IA, G1	D&C	Sağlıklı, 6 ay
Zhou ve ark	40	Vajinal Kanama	8, D&C	IA,G1	MPA (600 mg/gün)	Sağlıklı
Schammel ve ark	38	İnfertilite	9, D&C	IA,G1	D&C	Sağlıklı, 58 ay
Vaccarello ve ark	35	Vajinal Kanama	9, D&C	IA,G1	TAH+BSO	-
Pulitzer ve ark	33	Vajinal Kanama	İlk trimester, SAB	IA,G1	TAH+BSO	Sağlıklı, 3 ay

gelişimine neden olduğu da bilinmektedir (27). Literatürde genellikle olgu sunumu ve olgu serisi olarak bildirilen vakaların metaanalizi Tablo 4'te gösterilmiştir (28). Tablo incelendiğinde tanının genellikle spontan abortus ya da D&C sonrası konsepsiyon materyalinin incelenmesi sonucu konulduğu ve hastaların tamamına yakının erken evre ve düşük grade'li olduğu görülmektedir. Tedavinin bireyselleştirildiği ve maternal prognozun oldukça iyi olduğu görülmektedir.

Gebelik ve Vulva Kanseri

Vulva kanseri, kadın genital kanserleri içerisinde nadir dörülen ve insidansı yaklaşık 3.6/100.000 olarak tahmin edilen çoğunlukla skuamöz hücreli bir kanserdir. Dış genital organlardan kaynaklanan bu tümörün önemli klinik belirtisi vulvar kaşıntı, ağrı ve ele gelen kitledir. Dış genital organların rahatlıkla vizüalize edilebilmesi nedeniyle basit bir biopsi tanı koyulması açısından hayati önem taşımaktadır. Tanıda gecikmelerin yaşanması hasta sağ kalımı üzerinde önemli olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Gebelerde ise insidansı 1-2/1000 olarak bildirilmektedir (29). Vulva kanseri tanısı almış bir gebede cerrahi her trimesterde uygulanabilir. Radikal ya da non radikal vulvektomi, inguinal lenf nodu diseksiyonu gebelere uygulanabilen cerrahi yöntemlerdir. Son trimesterde artmış pelvik kanlanma nedeniyle 36. gebelik haftasından önce vulvektomi işleminin uygulanması kanama kontrolünün çok zor olması nedeniyle önerilmemektedir (3).

Gebelik döneminde tanıda gecikmeler prognozu ve sağkalım sürelerini en fazla etkileyen faktördür. Ge-

belik döneminde vulvar şikayeti olan hastalar mutlak suretle kapsamlı olarak değerlendirilmelidir. Eğer malignite şüphesi yoksa hasta yaklaşık 2 hafta sonra tekrar muayene edilmeli, lezyon ya da hastanın şikayetleri devam ediyorsa antenatal dönemde biopsi alınarak patolojik inceleme yapılmalıdır. Vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) tanısı alan gebelerde lazer vaporizasyon, lazer skinning ve cerrahi eksizyon yöntemleri gebelere rahatlıkla uygulanabilir. Vulva kanseri tanısı alan hastalarda ise fetal matürasyon sağlanmışsa doğum öncelikli olarak düşünülmesi, takiben standart cerrahi tedavi ve uygun endikasyonlarda adjuva kemo/radyoterapi uygulanabilir. Fetal matürasyon sağlanmamışsa ve hasta gebeliğin devamını istiyorsa fetus insitu vulvektomi ve inguinal lenfadenektomi uygulanıp ardından gerekli ise adjuvan tedavi uygulanabilir (1).

Gebeliği döneminde vulva kanseri tanısı alan 36 hastanın sonuçlarının incelendiği bir metaanalizde 14 hastaya (%46.7) kliniğe ilk başvurduğu anda biopsi yapılarak tanı konulmuş, 16 hastanın (% 53.3) biopsileri ise postpartum döneme ertelenmiş (ortalama 13 hafta gecikme). Tanı alan hastalara fetus insitu radikal vulvektomi ve inguinal lenfadenektomi, postoperatif dönemde ise adjuvan kemo/radyoterapi uygulanmış. Hastaların prognozları incelendiğinde, biopsisi ertelenen ve doğal olarak tedavileri postpartum döneme bırakılan hastaların ortalama sağ kalım sürelerinin diğer gruba oranla anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmış (p=0.001). Neonatal sonuçlar incelendiğinde ise hastaların %96.3'ünün canlı doğum yaptığı görülmüştür (30).

Gebelik ve Vajinal Kanser

Vajinal kanserler genellikle over, serviks, endometriyum, vulva, mesane intestinal sistem gibi organların malignitelerine sekonder olarak meydana gelse de primer vajen kanseri gelişimi de söz konusudur. Son derece nadir olmakla birlikte kadın genital sistem kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluştururlar. Primer vajen kanseri sıklıkla postmenapozal dönemde saptanmakla beraber gebelik döneminde de çok nadir olarak izlenebilir. Literatür taraması yapıldığında 1963 yılından günümüze kadar toplam 9 vakanın bulunduğu görülmektedir (31). En sık izlenen histopatolojik tip skuamöz hücreli kanser olmakla birlikte adenokanser, sarkom ve melanom gelişimide bildirilmiştir (32).

Vajinal kanserin tedavisinde cerrahi eksizyon en önemli bölümü oluşturmaktadır. Özellikle yüzeysel yerleşimli lezyonlarda geniş lokal eksizyon tedavide yeterli olmaktadır. Vajen 1/3 proksimalini invaze eden tümörlerde radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi ile beraber proksimal vejenektomi uygun cerrahi teknik olmaktadır. Bununla birlikte alt vajinal invazyonu varlığında vulvovajenektomi ve bilateral inguinal lenf nodu diseksiyonu uygulanabilir (1).

Gebelik döneminde vajen kanseri tanısı alan hastaların maternal ve neonatal sonuçlarının incelendiği Tablo 5'e bakılacak olursa (31) hastaların önemli bir bölümünün erken evrede tanı aldığı, %33'ünün ilk trimesterde, %25'inin ikinci ve %42'sinin 3. trimesterde

olduğu görülmektedir. Tedavi yöntemlerinin tamamen bireyselleştirildiği, prognoz ise kötü olduğu görülmektedir. Hastaların %66'sının rekürrens nedeniyle hayatlarını kaybettikleri anlaşılmaktadır. Neonatal sonuçların da maternal prognozla paralel olduğu, yeni doğanların ancak %22'sinin canlı doğum sonucu hayatta olduğu görülmektedir.

Sentinel Lenf Nodu Örneklemesi

Jinekolojik onkolojik cerrahide sentinel lenf nodu örnekleme cerrahi morbiditeyi azaltmak için kullanılan bir tekniktir. Bir bölgeyi ya da bir organın lenfatik drenajı düşünüldüğünde, tümörün ilk metastaz yaptığı veya yapma ihtimalinin olduğu lenf nodu, sentinel lenf nodu olarak tanımlanmaktadır. Sentinel lenf nodu rezeksiyonu sonrası patolojik incelemede metastaz saptanmaz ise radikal lenfadenektomiye gerek kalmamaktadır. Sonuç olarak morbiditesi yüksek olan bu işlem hastaya uygulanmamaktadır (33). Teknesyum ^{99m}, metilen mavisi sentinel lenf nodunun tespitinde kullanılabilir. Jinekolojik onkolojide özellikle vulva ve serviks kanserinde gebe olmayan hastalarda rahatlıkla uygulanabilmekle beraber gebe olan hastalarda jinekolojik cerrahide önerilmeyen bir yaklaşımdır. Metilen mavisinin anafilaktik reaksiyonlara neden olması, teknesyum ^{99m} kullanımı sonucu fetusun yüksek oranda radyasyona maruz kalması nedeniyle her iki teknikte gebeler için uygun değildir (34).

Tablo 5 • Gebelik Döneminde Vajen Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Maternal ve Fetal Sonuçlar. Trm; Terninasyon, Hst; Histerotomi, C/S; Sezaryen, LND; Lenfadenektomi

Otör	Yaş	Evre	Tanı Aında Gebelik Haftası	Lokalizasyon	Tedavi Başlama Zamanı	Tedavi	Gebelik Sonucu	Prognoz
Mangert ve ark	21	II	Term	Lateral forniks	Postpartum	Tümör rezeksiyonu	?	Exitus
Barnes ve ark	23	II	30.hafta	Posterior forniks	30. hafta	Tümör rezeksiyonu	C/S, Ex	Exitus
Palmer ve ark	23	I	İlk trimester	?	İlk trimester	Radyoterapi	-	Sağlıklı
Palumbo ve ark	25	I	24.hafta	Üst posterior	22.hafta	Radyoterapi	Trm	Exitus
Baruah ve ark	25	I	24.hafta	Üst posterior	24. hafta	Laparotomi	Hst	Exitus
Lutz ve ark	24	II	26.hafta	?	26.hafta	Kemoterapi	Preterm doğum, Ex	Exitus
Beck ve ark	23	I	8.hafta	?	22.hafta	Radyoterapi	Trm	Exitus
Steed ve ark	28	I	20.hafta	Anterior forniks	32.hafta	LND + Kemoradyo terapi	C/S	Sağlıklı
Fujita ve ark	33	I	23.hafta	Posterior forniks	23.hafta	Lokal eksizyon + brakiterapi + C/S esnasında pelvik LND	C/S	Sağlıklı

Literatürde tanımlanan tek olgu sunumu gebeliği döneminde vulva kanseri tanısı alan bir hastaya yapılan sentinel lenf nodu örneklemesidir. Yirmi yedi yaşında, 19 hafta ikiz gebeliği olan ve vulva kanseri tanısı alan bir hastaya sentinel lenf nodu biyopsisi için teknesyum 99^m ile dört farklı çekim yapılmış. Fetus insitu yapılan vulvektomi ve inguinal lenfadenektomi sonrası 38. haftada sezaryen ile canlı doğum sağlanmış ve yaklaşık bir yıllık takip sonrası ise hastada rekürrens saptanmamıştır (35).

Doğum Şekli, Plasental Metastaz ve Emzirme

Gebeliği döneminde kanser tanısı alan hastalarda doğum şekli tamamen obstetrik endikasyonlara bağlıdır. Ancak vulva kanseri tanısı alan hastalarda geçirilmiş vulvar cerrahilere sekonder olarak oluşan vajinal stenoz varlığında sezaryen doğum tercih edilen bir seçenektir. Serviks kanseri için olası epizyo hattı metastazı için sezaryen doğum tek tercih olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk kez 1987 yılında tanımlanmış olmakla birlikte günümüze kadar bildirilen literatürde tanımlanmış 18 olgu sunumu bulunmaktadır. Bu olgu sunumları incelendiğinde hastaların genel yakınmaları doğum sonrası vajinal akıntı, ağrı, dispareni ve vajinal kanama iken uygulanan tedaviler cerrahi eksizyon, radyoterapi ve kemoterapi olmuştur. Doğum sonrası epizyo hattında serviks kanseri rekürrensi saptanan bu hastaların prognozlarının kötü, ortalama sağ kalım sürelerinin ise 3-60 ay arasında değiştiği saptanmıştır (36).

Gebeliğinde kanser tanısı alan hastaların doğum sonrası plasenta mutlak suretle tümör metastazı açısından kontrol edilmelidir. En sık malign melanom olmak üzere hemen hemen her tümörün plasentaya metastaz yapma ihtimali bulunmaktadır. Literatürde servikal kanser, vulvar malign melanom, vajinal anjioplastik sarkom tanısı alan 3 hastada plasental metastaz varlığı bildirilmiştir (1). Anne sütü yenidoğan için hayati öneme sahip olmasından dolayı emzirme antenatal dönemde kanser tedavisi alan hastalara önerilmelidir. Ancak postpartum ve doğumdan hemen bir hafta önce kemoterapi alan hastalar için emzirme uygun değildir. Kemoterapötik ajanların süte geçişi yenidoğanın metabolizmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Dokso-rubisin, sisplatin, metotreksat ve siklofosomid süte en yüksek oranda geçen kemoterapötik ajanlar olması açısından emzirme döneminde kullanımı özel bir dikkat gerektirmektedir (3).

KAYNAKLAR

- Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecologic Cancers in Pregnancy, *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24:3, 394-403.
- Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol*. 2011 Dec;20(4):e175-85.
- Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Van Carlsten K. Gynaecologic Cancer Complicating Pregnancy: An Overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, 24: 61-79.
- Kanal E, Barkovich AJ, Bell C et al. ACR guidance document for safe MR practices:2007, *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 1447-1474.
- Grimm D, Woelber L, Trillsch F, Keller-v Amsberg G, Mahner S. Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(5):963-71
- Yuen PM, Ng PS, Leung PL, Rogers MS. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc*. 2004 Sep;18(9):1354-7
- Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jul;199(1):10-8
- Ang C, Mukhopadhyay A, Burnley C et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. *BJOG*. 2011 May;118(6):685-92
- 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(9):1134-7
- Ilancheran A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015, 1-8
- Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2004 May 5;291(17):2100-6.
- Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist*. 2002;7(4):279-87
- Sioutas A, Schedvins K, Larson B, Gemzell-Danielsson K. Three cases of vaginal radical trachelectomy during pregnancy. *Gynecol Oncol*. 2011 May 1;121(2):420-1
- Kyrgiou M, Horwell DH, Farthing A. Laparoscopic radical abdominal trachelectomy for the management of stage IB1 cervical cancer at 14 weeks' gestation: case report and review of the literature. *BJOG*. 2015 Jul;122(8):1138-43
- Marnitz S, Köhler C, Oppelt P et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology*. 2010;79(1-2):72-7.
- Ayhan A, Dursun P, Karakaya BK, Ozen O, Tarhan C. Neoadjuvant chemotherapy followed by cesarean radical hysterectomy in a triplet pregnancy complicated by clear cell carcinoma of the cervix: a case presentation and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep;22(7):1198-202
- Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Aug;205(2):97-102
- Grimm D, Woelber L, Trillsch F, Keller-v Amsberg G, Mahner S. Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. *Eur J Cancer*. 2014 Mar;50(5):963-71.

19. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):558-69
20. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer*, 2006, 42: 149-158.
21. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol*, 2000, 31: 539-557.
22. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O, Daraï E. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2012 Jun;23(6):1481-7.
23. Kodama M, Grubbs BH, Blake EA, Cahoon SS, Murakami R, Kimura T, Matsuo K. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian malignant germ cell tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Oct;181:145-56
24. Blake EA, Carter CM, Kashani BN et al. Feto-maternal outcomes of pregnancy complicated by ovarian sex-cord stromal tumor: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Apr;175:1-7
25. Ayhan A, Gunalp S, Karaer C, Gokoz A, Oz U. Endometrial adenocarcinoma in pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1999 Nov;75(2):298-9
26. Akil A, Kaya B, Karabay A, Kibar Y. Concurrent endometrial adenocarcinoma and an early pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Oct;286(4):1089-90
27. Cole LA. hCG, five independent molecules. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 48-65.
28. Zhou F, Qian Z, Li Y, Qin J, Huang L. Endometrial adenocarcinoma in spontaneous abortion: two cases and review of the literature. *Int J Clin Exp Med*. 2015 May 15;8(5):8230-3.
29. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol*. 2007 Jun;8(6):536-44
30. Matsuo K, Whitman SA, Blake EA, Conturie CL, Ciccone MA, Jung CE, Takiuchi T, Nishimura M. Feto-maternal outcome of pregnancy complicated by vulvar cancer: a systematic review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Aug;179:216-23
31. Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Stage I squamous cell carcinoma of vagina complicating pregnancy: successful conservative treatment. *Gynecol Oncol*. 2005 Sep;98(3):513-5.
32. Soo-Hoo S, Luesley D. Vulval and vaginal cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 1-6
33. Ramirez PT, Levenback C. Long-term outcomes of sentinel node mapping in vulvar cancer: A time to cheer with enthusiasm or pause and question current practice? *Gynecol Oncol*. 2016 Jan;140(1):1-2.
34. Han SN, Verheecke M, Vandenbroucke T, Gziri MM, Van Calsteren K, Amant F. Management of gynecological cancers during pregnancy. *Curr Oncol Rep*. 2014 Dec;16(12):415, 1-10.
35. Nijman TA, Schutter EM, Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2012 Feb 13;2(2):63-4
36. Iavazzo C, Karacholis C, Iavazzo PE, Gkeges ID. The implantation of cervical neoplasia at postpartum episiotomy scar: the clinical evidence. *Ir J Med Sci*, 2015, 184: 113-118.