

BÖLÜM 23

Gebelikte Jinekolojik Olmayan Kanserlere Genel Yaklaşım



Münip AKALIN¹

Giriş

Günümüzde insan sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan bir tanesi kanserlerdir. Gebelikte ilişkili kanser, gebelik sırasında veya doğumdan 12 ay sonrasına kadar teşhis edilen kanserleri tanımlamaktadır. Gebeliğe eşlik eden bir kanser varlığı gebeliği komplike hale getirebilir. Bununla birlikte gebelikte kanser insidansında bir artış yoktur. Gebelikte kanser insidansı yaklaşık olarak 1/1000'dir ve yaklaşık olarak her 118 kanserden 1'i gebeliği komplike eder (1,2). Gebelikte görülen kanserler arasında en sık olanları meme kanseri, tiroid kanseri ve serviks kanseridir. Bu kanserlerin gebelikte sık görülmesinin nedeni reproduktif dönemdeki kadınlarda gebelikten bağımsız olarak en sık görülen kanserler olmalarıdır. Meme kanseri yaklaşık olarak 5000 gebelikte 1, tiroid kanseri yaklaşık 7000 gebelikte 1 ve serviks kanseri yaklaşık 8500 gebelikte 1 görülmektedir. Bu kanserler dışında reproduktif dönemdeki kadınlarda nispeten sık görülen diğer kanserler lenfoma, lösemi ve malign melanomdur. Gebelikte en sık görülen bu kanserler gebelikteki kanserlerin yaklaşık %65'ini oluşturur (3).

Gebeliğe eşlik eden bir kanser varlığı gebeliğin yönetimini kompleks hale getirebilir. Bunun altında yatan neden uygun medikal veya cerrahi tedaviyi planlarken fetusun da göz önünde bulundurulması gerekliliğidir. Öte yandan bu kaygılar tanı ve tedavide gecikmeye neden olmamalıdır. Gebelikte kanser varlığında

¹ Uzman Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum – Perinatoloji Kliniği, munipakalin89@gmail.com



semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre gebe olmayan kadınlara göre daha uzundur. Çünkü kansere bağlı birçok patolojik değişiklik ve semptom gebelikle ilgili fizyolojik değişikliklere atfedilir. Bu nedenle gebelerde var olan semptom ve bulgular dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Genel olarak gebelikte mevcut olan kanserlerin yönetiminde, kanserin tipi ve evresi, gebelik haftası, ailenin gebeliği devam ettirme istekleri ve tedavide kullanılacak kemoteratopik ajanların fetus üzerine olan olası etkileri göz önünde bulundurulmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Gebeliğe eşlik eden bir kanser varlığında hasta tıbbi onkoloji uzmanı, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve yenidoğan uzmanının dahil olduğu multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmelidir.

Kitabın bu bölümünde gebelikte kanser tanı ve tedavisinde genel prensipler ve yaklaşımlar anlatılacaktır. Ayrıca gebelikte en sık tanı koyulan jinekolojik olmayan kanserlere genel yaklaşımdan bahsedilecektir.

Gebelikte Kanser Tanısında ve Evrelemesinde Görüntüleme Yöntemleri

Gebelikte kanser tanısında ve evrelemesinde kullanılan radyolojik yöntemlerin birçoğunda fetusun maruz kaldığı radyasyon dozu düşüktür ve bu nedenle kanserin yönetimini ve tedaviyi doğrudan etkileyeceklerse radyolojik tanı yöntemleri ertelenmemelidir (4). Görüntüleme yöntemleri içerisinde ultrasonografi güvenle kullanılabilir. Gebelikte kullanımı güvenli olarak kabul edilen diğer bir görüntüleme yöntemi Manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. MR görüntüleme gereklilik halinde her üç trimesterde de kullanılabilir. Bununla birlikte şartlar uygun olduğunda ilk trimester sonrasında ertelenmesi olası fetal riskleri azaltabilir. MR görüntülemede kullanılan kontrast maddelerden Gadolinyum ilk trimesterde kullanılmamalıdır. Öte yandan, kontrastlı MR görüntülemenin yararları potansiyel fetal zararlarından çok daha fazlaysa gebeliğin ilerleyen dönemlerinde kullanılabilir (5).

Meme kanseri tarama ve tanısında kullanılan mamografide uygun fetal koruma yapıldığında fetal maruziyet düşüktür ve bu nedenle mamografinin gebelikte kullanılmasına bir engel yoktur (6). Öte yandan, gebelikte meme dokusundaki dansite ve vaskülarite artışı gibi fizyolojik değişiklikler nedeniyle mamografinin duyarlılığı azalır (7). Meme ultrasonografisinin ise gebelikte meme lezyonları saptamadaki duyarlılığı yüksektir (8). Bu nedenle gebelikte memedeki solid ve kistik lezyonların görüntülenmesinde meme ultrasonografisi kullanılabilir.



Kanser tanısında kullanılabilen diğer bir görüntüleme yöntemi Bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. BT diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek radyasyon dozu içerdiği için gebelikte genellikle tercih edilmez. Benzer tanısal bilgiler elde edilecekse BT yerine MR tercih edilmelidir. BT'nin tanısal gücünü arttıracaksa uygun oral ve intravenöz kontrast maddeler gebelikte kullanılabilir.

Gebelikte Kemoterapi

Gebelikte kanserde uygulanacak olan medikal tedavi protokolleri gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi kanserin tipi ve prognozuna göre belirlenir. Tedavi protokolünün seçiminde gelişmekte olan fetüse yönelik olumsuz riskleri en aza indirirken, maligniteyi yeterince tedavi etmek için kemoterapinin güvenli ve zamanında uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, gebelikte kanser tedavisinde kullanılan kemoterapik ajanların olası fetal etkileriyle ilgili endişeler günümüzde devam etmektedir. Bu endişeler arasında spontan abortus, konjenital malformasyonlar, fetal büyüme kısıtlılığı ve çocukluk çağı maligniteleri bulunmaktadır.

Fetal organogenez gebeliğin üçüncü ila sekizinci haftalarında arasında olduğu için ilk trimesterde kullanılacak bir kemoterapik ajanın fetal malformasyona neden olma olasılığı ikinci ve üçüncü trimestere göre daha yüksektir (9). İlk trimesterden sonra kullanılan kemoterapik ajanların çoğunda belirgin fetal malformasyon görülmez ve geç mutajenik etkiler sınırlıdır (10,11). Doksorubisin, siklofosamid ve 5-florourasil gibi bazı kemoterapik ajanlar ikinci trimesterden itibaren güvenle uygulanabilir (12-16).

Tedavide kullanılacak kemoterapik ajanların seçiminde transplasental geçiş önemlidir ancak ne yazık ki kemoterapik ajanların plasental geçişiyle ilgili çalışmalar azdır. Bu nedenle, gebe olmayan hastalar için tercih edilse bile, güvenlik verilerinin yokluğunda en yeni ajanların kullanılması genel olarak önerilmez. Uygulanacak kemoterapi protokolü belirlendikten sonra verilecek ilacın dozu aynı kanser tipine ve evresine sahip gebe olmayan kadınlara verilecek dozla aynı olmalıdır. Kemoterapi dozu belirlenirken, gebelik öncesi veya ideal kilo değil, gebenin o andaki kilosu baz alınarak doz hesaplanmalıdır. Bununla birlikte, gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler kemoterapik ajanların klirensini değiştirebileceği için serbest ilaç düzeylerinin gebe olmayan kadınlardan farklı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.



Gebelikte Radyoterapi

Gebelikte kanseri olan hastalarda kanserin radyoterapi ile tedavisi annenin sağ kalımını arttırmayı amaçlamaktadır. Terapötik radyoterapi sıklıkla doza, tümör yerleşimine, uygulanacak alanın boyutuna ve gebelik yaşına bağlı olarak önemli ölçüde fetal maruziyete neden olur. Gebelikte radyoterapi tedavisinin fetusa olası zararlı etkilerini azaltmak için bazı özel önlemler gereklidir. Bazı baş boyun kanserlerinde supradiafragmatik bölgelere uygulanan radyoterapi, annenin karnının koruması ile nispeten güvenli bir şekilde kullanılabilir (17). Öte yandan, anne karnına direkt olarak radyoterapi uygulanması kontrendikedir.

Gebelikte radyoterapi sonrası fetal yan etkiler, implantasyon sonrası haftaya ve radyoterapi dozuna göre değişir. Gebelikte radyoterapiye bağlı ana riskler arasında mental retardasyon ve fetal büyüme kısıtlılığı, mikrosefali, katarakt, infertilite ve sekonder maligniteler sayılabilir. Spesifik olarak, fertilizasyon sonrasındaki iki hafta içerisindeki radyoterapi kromozomal bozukluklara ve spontan abortusa neden olur. Organogenez sırasında (yani 3 - 8. haftalar) ana etki, mental retardasyon olmaksızın büyük malformasyonlar ve mikrosefalidir. Normalde fetal beyin 8 ila 15 haftalar arasında gelişir. Bu nedenle bu haftalarda ana potansiyel etkiler mikrosefali ve mental retardasyon olabilir. Bunlar 0.1 ila 0.2 Gy'lik bir eşik dozunun üzerinde gelişebilir. Bununla birlikte, 0,5 Gy üzerindeki dozlarda fetal büyüme kısıtlılığı riskinde artış rapor edilmiştir (18,19). İkinci trimesterde (16-25. haftalar) 0.1 ila 0.49 Gy arasındaki dozlar için mental retardasyon insidansının %6 olduğu tahmin edilmektedir (20). Son olarak, üçüncü trimesterde (>25 hafta) maruziyetler için mental retardasyon, mikrosefali ve fetal büyüme kısıtlılığı riski düşük görünmekle birlikte hiçbir gebelik haftası terapötik radyasyona maruz kalma için güvenli kabul edilemez.

Gebelikte radyoterapi tedavisine ilişkin diğer bir endişe radyoterapinin çocukluk çağı ve yetişkin dönemde kanser riskini arttırabileceğine yöneliktir. Yetişkin kanser riskinin intrauterin dönemde radyasyona maruz kalınmasıyla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur. İntrauterin hayattaki maruziyetler ile erken çocukluk dönemindeki maruziyetler için risk benzer gibi görünmektedir. Öte yandan, ilk trimesterdeki maruziyetin artmış riskle ilişkili olduğuna dair net bir kanıt yoktur (21).

Gebelikte Meme Kanseri

Meme kanseri, hamile kadınlarda en sık görülen kanserlerden biridir (22). Gestasyonel veya gebelikle ilişkili meme kanseri, gebelik sırasında, doğum sonrası ilk



yılda veya emzirme döneminde herhangi bir zamanda teşhis edilen meme kanseri olarak tanımlanır. Gebe kadınlarda meme kanserlerinin çoğu, gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi infiltrate duktal adenokarsinomlardır. Ancak, gebelikle ilişkili meme kanserinde, gebe olmayan kadınlardaki meme kanserine kıyasla daha düşük östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü ekspresyonu vardır (23,24). HER-2 aşırı ekspresyonu insidansının ise gebe olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek olup olmadığı belirsizdir (24,25).

Gebelikte meme kitlesi olan kadınların değerlendirilmesi, gebe olmayan kadınlardan farklı değildir. Ancak, gebelikte memedeki fizyolojik değişiklikler nedeniyle meme muayenesindeki bulguları yorumlamak zorlaşabilir. Gebelikte meme kanseri olan kadınlarda tanının gecikmesi yaygındır. Bu nedenle gebelikte meme muayenesi sırasında kanser şüphesi üst düzeyde tutulmalıdır. Mamografi gebelikte kontrendike değildir ve duyarlılığı gebe olmayan kadınlara kıyasla daha düşük olsa da gereklilik halinde kullanılabilir. Şüpheli durumlarda ultrasonografi kullanılabilir ve meme kitlesinin basit veya kompleks bir kist mi yoksa solid bir tümör mü olduğu, fetal radyasyona maruz kalma riski olmadan belirlenebilir. Mamografi ve ultrasonografi ile tanı şüpheli ise MR görüntüleme kullanılabilir. Gadolinyumlu MR görüntüleme invaziv meme kanserini saptamada mamografiden daha üstündür. Ancak ilk trimesterde olası zararlı fetal etkilerinden dolayı kullanılmamalıdır.

Tüm değerlendirmeler sonucunda klinik olarak şüpheli bir meme kitlesi kesin tanı için biyopsi gerektirir. İnsizyonel ve eksizyonel biyopsiler lokal anestezi altında gebelikte güvenli bir şekilde yapılabilir ve kanser tanısı koyulursa hormon reseptör durumu tespit edilebilir. Klinik şüphe halinde aksillar lenf nodlarından ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda ileri evre hastalık lehine şüpheli bulguların varlığı tam bir radyografik evreleme değerlendirmesini gerektirir. Gebelikte BT'nin yukarıda bahsedilen olası zararlı fetal etkileri göz önünde bulundurulduğunda evreleme için MR görüntüleme tercih edilebilir. Radyonüklid kemik taramaları gebelik sırasında nispeten güvenlidir ve fetüsü 0.08 rad'ye maruz bırakan "düşük doz" kemik taraması kullanılabilir (26). Radyonüklid taramalarda fetal radyasyona maruz kalma, anne mesanesine atılan radyonüklidlere yakınlıktan da kaynaklanabileceği için hidrasyon, sık işeme veya Foley sonda ile idrarın mesaneden uzaklaştırılması bu maruziyeti azaltabilir.

Gebelik sırasında tanı koyulan meme kanserinin yönetimi hem annenin hem de fetusun dikkate alınması gerektiğinden zordur. Meme kanseri tedavisi kadın doğum uzmanı, meme cerrahı ve tıbbi onkoloji uzmanını içeren multidisipliner



bir ekip tarafından planlanmalıdır. Gebelikte meme kanseri tedavisi gebelik ve fetusla ilgili çekinceler nedeniyle gereksiz yere geciktirilmemelidir. Meme kanseri olan gebelerde gebeliğin sonlandırılmasının meme kanserinin prognozunu etkilemediği düşünülmektedir (27). Genel olarak, meme kanseri olan gebeler, gebe olmayan hastalara yönelik kılavuzlara göre tedavi edilir. Ancak fetüsü korumak için bazı değişiklikler gerekebilir. Bu değişiklikler kemoterapi ve cerrahinin mümkünse ikinci trimestere ertelenmesi ve adjuvan radyoterapinin doğum sonrasına kadar durdurulmasıdır. Öte yandan, herhangi bir trimesterde meme ve aksiller lenf nodu cerrahisi minimal fetal risk ile ilişkilidir ve Evre 1 ve 2 meme kanseri hastalığı olan gebe kadınlarda mastektomi gebelikte yapılabilir (7). Ancak mastektomi sonrası rekonstrüktif cerrahi gebelik sonrasına ertelenmelidir. Gebelikte cerrahi tedavi planlanırsa 20. gebelik haftasından sonra uzun süre sırt üstü yatar pozisyonundan kaçınılmalıdır. Meme koruyucu cerrahi yapılan kadınlarda lokal kontrolü optimize etmek veya mastektomi yapılan bazı yüksek riskli kadınlarda sağkalımı iyileştirmek amacıyla radyoterapi gebe olmayan kadınlarda kullanılabilir. Gebelikte terapötik radyoterapi kontrendike olduğundan radyoterapi mümkün olduğunca doğumdan sonra ertelenmelidir.

Gebelikte kanserlerde kemoterapik ajanların kullanımına dair genel prensipler yukarıda anlatılmıştır. Kanser tipine ve biyolojik davranışına göre tedavi planlanır. Gebelikte ilk trimestrede kemoterapi tedavisinin olası fetal zararları daha yüksektir. Öte yandan, gebe olmayan kadınlarda kemoterapinin başlamasının üç ila altı ay geciktirilmesi kemoterapinin uzun vadeli değerini azaltmaktadır (28). Bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde tanı alan hastalarda kemoterapi tedavi planı kanserin biyolojik özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Gebelikte meme kanseri tedavisinde en çok kullanılan kemoterapik ajanlar siklofosfamid, doksorubisin ve sisplatin'dir. Antrasiklin bazlı bir ajan kullanılıyorsa, ilaca bağlı kardiyotoksisite riski nedeniyle tedavi öncesi maternal ekokardiyografi yapılmalıdır (29). Meme kanserinde immunoterapötik ajanlardan olan trastuzumab fetal böbrek yetmezliği, oligohidroamnios ve pulmoner hipoplazi ile ilişkili olduğundan gebelikte kullanılması kontrendikedir. Tamoksifen gibi hormonal ajanlar da doğum sonrasına ertelenir.

Gebelikte meme kanseri tanısı koyulduğunda gebeliğin devamına ebeveynler ve klinisyen birlikte karar vermelidir. Karar aşamasında tedaviden kaynaklanan olası bir fetal toksisite veya komplikasyon riski ve tedavinin gelecekteki doğurganlık üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte, gebeliğin sonlandırılması meme kanserinin prognozunu iyileştirmemektedir (30). Meme kanserinin kendisi (tedavi hariç) perinatal sonucu doğrudan etkilemez



(31). Gebelikte kanser tedavi alan hastalarda doğum zamanlaması dikkatle planlanmalıdır. Kemoteratopik ajanların olası yan etkilerinden lokopeni ve trombositopeni doğumda olası bir enfeksiyöz hastalık veya kanamayla ilişkili olabilir. Ayrıca kemoteratopik ajanlar plasentadan geçerek neonatal myelosupresyona neden olabilir. Bu nedenle genel olarak kemoterapinin mümkünse doğumdan 3 ila 4 hafta önce kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Doğum, prematürite morbiditesinin nispeten düşük olduğu 34 haftadan sonrasında planlanmalıdır.

Gebelikte Tiroid Kanseri

Normal gebelikte fizyolojik olarak tiroid büyüyebilir. Tiroid kanseri gebelikte genellikle soliter nodul olarak ortaya çıkar. Gebe kadınlarda klinik muayenede tirodde saptanan bir nodül tiroid stimüle edici horman (TSH), serbest tiroksin ve ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Şüpheli olgularda gebelikte ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Biyopsi sonucunda tiroid kanseri tanısı koyulduğunda, yönetim ve tedavi kanserin histolojik alt tipine, tümörün diferansiyasyon derecesine, kanserin evresine ve tanı koyulan gebelik haftasına göre planlanmalıdır.

Tiroid kanseri gebelik sonuçlarını olumsuz etkilemediği gibi gebelik de hastalığın klinik seyrini ve prognozunu olumsuz yönde etkilememektedir (32-34). Bu nedenle gebelikte tiroid kanseri tanısı koyulması durumunda gebeliğin sonlandırılması endike değildir ve gebeliğin sonlandırılması sağkalımı iyileştirmez.

Gebe olmayan kadınlarda tiroid kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Gebelikte tanı koyulan tiroid kanserlerinde ise kanserin histolojik tipine ve tanı anındaki gebelik yaşına göre yönetim belirlenir. Papiller, folliküler ve mikst tip tümörler genellikle yavaş büyüyen tümörler olduğundan cerrahi tedavi olası maternal ve fetal komplikasyonları engellemek için gebelik sonrasına ertelenebilir (33,35). Cerrahi gebelik sonrasına ertelenmişse her trimesterde tiroid ultrasonografiyle izlem yapılmalıdır. Ayrıca cerrahinin ertelendiği durumlarda tiroid hormon tedavisiyle TSH 0,3 – 2,0 mU/L düzeylerinde tutulmalıdır. İzlem sırasında gebeliğin 24. haftasına kadar tiroid kanseri boyutunda hacim olarak %50'den daha fazla artış varsa ikinci trimesterde cerrahi planlanabilir (36). Ultrasonografi ile izlemede kanser boyutunda önemli bir artış yoksa veya tanı gebeliğin ikinci yarısında koyulduysa cerrahi tedavi doğum sonrasına ertelenebilir.

Medüller veya anaplastik tiroid kanserleri daha agresif bir seyir gösterdiğinden cerrahi gebelik sonrasına ertelenmemelidir. Ayrıca gebelik sırasında nodülle büyüme, lenfatik invazyon veya çeçre dokulara fikse bir kitle varlığında cerrahi doğum sonrasına ertelenmemelidir. Gebelikte tiroid kanseri için cerrahi tedavi



planlanmışsa cerrahi için en ideal zaman gebeliğin ikinci trimesteridir (36). Öte yandan, tiroid kanseri 12. gebelik haftasından önce tanı koyulan hastalarda cerrahi tedavi 12. gebelik haftasından öncesinde planlanırsa subtotal tiroidektomi yapılabilir (37). Gebelikte tiroid kanseri cerrahi tedavisine bağlı komplikasyonlar gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (38). Bu komplikasyonlar arasında hipoparatiroidizm, hipokalsemi ve laringeal sinir hasarı bulunmaktadır. Bu nedenle gebelikte tiroid cerrahisi yapılan kadınlarda gebeliğin devamında kalsiyum düzeyleri dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca total tiroidektomi yapılan hastalarda tiroksin replasmanı yapılmalıdır.

Gebe olmayan kadınlarda tiroid kanseri cerrahi tedavisi sonrasında radyoaktif iyot tedavisi gerekebilir. Radyoaktif iyot tedavisi gebelikte ve emzirme döneminde kontrendikedir. Çünkü verilen radyoaktif iyot gebelikte transplental olarak, emzirme döneminde ise süte geçerek fetal ve neonatal hipotiroidizm yapabilir. Tiroid kanseri nedeniyle radyoaktif iyot tedavisi alan kadınlarda gebelik 6 ay ila 1 yıl arasında ertelenmelidir.

Gebelikte Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma, diğer lenfomalar arasında nispeten nadir görülmesine rağmen hastalığın en sık olarak üreme yaşında ortaya çıkması gebelikte göreceli olarak sık karşılaşılmaya neden olur. Hastalar genellikle yorgunluk, nefes darlığı, anemi, trombositopeni gibi gebelik sırasında görülen yaygın belirti ve semptomlarla başvururlar ve bu durum tanıda gecikmeye neden olabilir. Hamile kadınlar öksürük, gece terlemesi ve kilo kaybı ile başvurabilir. Tanı genellikle lenf nodu biyopsisi ile konur ve gebelikte lenf nodu biyopsisi güvenlidir. Hastalık Ann Arbor evreleme sistemi kullanılarak evrelendirilir. Lenfoma evrelemesi fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testler, kemik iliği biyopsisi ve radyolojik görüntülemeye dayanır. Hastalığın evrelemesinde görüntüleme yöntemi olarak BT'ye kıyasla daha güvenilir olduğu için MR görüntüleme tercih edilmelidir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ise gebelikte kontrendikedir (39). Klinik gereklilik halinde kemik iliği biyopsisi gebelikte güvenle yapılabilir.

Gebelik sırasında Hodgkin lenfomanın yönetimi ve başlangıç tedavisinin seçimi, hastalığın tanı koyulduğu gebelik haftasına ve hastalığın yeri ve evresine bağlıdır. Tedaviye bağlı fetal riskler ilk trimesterde en yüksek olduğundan mümkünse tedavi ikinci trimestere ertelenmelidir. Genel olarak asemptomatik, stabil, kitle hacmi düşük olan, supradiyafragmatik hastalıkta tedavi ikinci trimestere ertelenebilir. Öte yandan, semptomatik, büyük hacimli kitlesi olan, subdiyafrag-



matik veya ilerleyici hastalarda tedavi ilk trimesterde başlamalıdır (40-42). Tedavide kullanılan doksorubisin bleomisin/vinkristin/dakarbazinin rejimi gebelikte güvenlidir (43). Tüm bunlarla birlikte, gebeyi tedavi etme veya izleme kararı bireyselleştirilmelidir.

Gebeliğin Hodgkin lenfomanın seyri üzerinde olumsuz etkisi yoktur (44). Bu nedenle gebeliğin elektif sonlandırılması hastalığın seyrini iyileştirmemektedir (45). Benzer şekilde Hodgkin lenfoma da perinatal sonuçları kötü etkilememektedir ve prematürite veya fetal büyüme kısıtlaması için artmış risk yoktur (46). Gebelik, kadın doğum uzmanı ve hematolog-onkolog yönetiminde takip edilmeli ve doğum zamanlamasına birlikte karar verilmelidir. Mümkün olduğunda gebelik terme kadar devam ettirilmelidir. Ancak klinik gereklilik halinde fetal pulmoner matüritenin gösterilmesinden sonra ve prematürite morbiditesinin nispeten düşük olduğu 34 veya daha fazla gebelik haftasında doğum planlanabilir. Obstetrik olarak endike olmadıkça sezaryen gerekli değildir.

Gebelikte Akut Lösemi

Akut lösemi genellikle 40 yaş üzerindeki kadınlarda daha yaygındır. Ayrıca, akut lösemili kadınlarda genelde amenore olduğu için gebelikte akut lösemi nadiren tanı alır. Hastalık yaklaşık olarak 40.000 gebelikte 1 görülür (47). Akut lösemili kadınlar şiddetli anemi, trombositopeni, enfeksiyon veya sepsis, ateş, kemik ağrısı veya kanama ile başvurabilir. Akut lösemiden şüphelenildiğinde tanı kemik iliği biyopsisiyle konulur ve kemik iliği biyopsisi gebelikte güvenlidir.

Akut lösemi tanısı koyulduğunda tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır ve genel olarak tedavi gebe olmayan kadınlarla benzerdir. Gebelikte akut lösemi tanısı koyulduğunda agresif şekilde hematolojik ve obstetrik tedavi başlanmalıdır. Çünkü gebelikte akut lösemi tedavi edilmediğinde hem maternal hem de fetal prognoz oldukça kötüdür ve kısa süre içerisinde maternal ölüm olabilir. Ek olarak, gebelikte kemoterapi tedavisi alanlarda, kemoterapiyi doğum sonrasında erteleyenlere kıyasla daha yüksek maternal, fetal ve neonatal sağkalım vardır. Gebelikte yoğun kemoterapi verildiğinde ise hastaların %75'inde tam remisyon sağlanır (48).

Gebelik sırasında akut lösemi tanısı koyulan hastalar, hemato-onkolog, kadın doğum uzmanı ve neonatologdan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. Tedavi yaklaşımı büyük ölçüde akut lösemnin tanı koyulduğu gebelik haftasına bağlıdır. Gebe olmayan kadınlarda tedavide kullanılan all-trans retinoik asit ve arsenik trioksit yüksek derecede teratojenik olarak kabul edilir



ve gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması kontrendikedir. All-trans retinoik asit gebe olmayan kadınlarda kemoterapiye ek olarak verilen bir ilaçtır. Hasta gebeliği sonlandırmayı kabul ederse kemoterapiye ek olarak all-trans retinoik asit tedaviye eklenir. Ancak hasta gebeliğin devamını istiyorsa tek başına kemoterapi tedavisi verilir. Sadece kemoterapi ile remisyon sağlanırsa ve gebelik normal olarak devam ederse, ikinci veya üçüncü trimesterde tedaviye all-trans retinoik asit eklenebilir (49).

Gebeliğin sonlandırılmasının prognozu iyileştirdiğine dair veri yoktur. Ancak, ilk trimesterde teşhis edilen gebe kadınlarda kemoterapi 12. gebelik haftasından sonraya ertelenemeyeceği için gebeliğin sonlandırılması bir seçenek olabilir. Çünkü tedavide kullanılan all-trans retinoik asit ve arsenik trioksitin gebeliğin ilk trimesterinde kullanılması kontrendikedir. Akut lösemi teşhisi konan hastalar, ilk önce indüksiyon kemoterapisi uygulanmadan önce terminasyon seçilse bile güvenli bir şekilde dilatasyon ve küretaj prosedürü uygulanamayacak kadar hastadılar. Prosedürün güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için remisyona neden olmak için sonlandırmadan önce tedaviye başlanması önerilir. Aksi takdirde hasta, enfeksiyon ve sepsis, uterus perforasyonu ve kanama ve dissemine intravasküler pıhtılaşma (DIC) gibi mortal komplikasyonlar gelişebilir.

Gebelikte tanı koyulan akut lösemi gebelik prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu durumun altında yatan nedenler arasında maternal anemi, DIC, plasentanın intervillöz boşluklarında kan akışını ve besin değişimini etkileyen lösemik hücrelerin varlığı veya fetüse oksijen taşınmasında azalma yer alır (48). Bu nedenle gebelikte akut lösemi ile komplike olan gebelikler, spontan abortus, intrauterin fetal ölüm, prematür doğum ve fetal büyüme kısıtlılığı açısından daha yüksek risk altındadır (48,49). Dolayısıyla gebelikte akut lösemi ile komplike olan gebelikler yakın takip edilmelidir. Doğum sırasında uterin atoni ve perineal lacerasyonlar ciddi kanamalara ve DIC'e neden olabilir. Ayrıca koryoamniyonit ve endometrit gelişen hastalar ciddi sepsis riski altındadır. Bu nedenle hastalığın remisyonu sağlanmadan iyatrojenik erken doğumlardan kaçınılmalıdır.

Sonuç

Genel olarak gebelikte jinekolojik olmayan kanserler nadiren tanı alır. Gebelikte fizyolojik değişiklikler hastalarda kanser tanısının koyulmasında gecikmelere neden olabilir. Bu nedenle gebe kadınlarda şüpheli semptomlar varlığında klinisyen bu semptomları dikkatle değerlendirmeli ve olası bir kanser ihtimalini her zaman aklında bulundurmalıdır. Hastanın gebe olması kanser tanısında gecikmelere ne-



den olmamalıdır. Gebelikte kanser tanısı koyulduğunda, kanserin yönetiminde, kanserin tipi ve evresi, tanı koyulan gebelik haftası, ailenin gebeliği devam ettirme istekleri ve tedavide kullanılacak ajanların fetus üzerine olan olası etkileri göz önünde bulundurulmalı ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Anne ve fetus için en iyi sonuçların alınması için gebelikte kanser tedavisinde deneyimli doktorlardan oluşan multidisipliner bir ekibin yer alması hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, et al. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:613-619.
2. Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin*. 1983;33:194-214.
3. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol*. 2013;122:608-617.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 656: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2016;127:e75-e80.
5. American College of Radiology: ACR manual on contrast media. Version 10.2. Reston, American College of Radiology, 2016.
6. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40:559-571.
7. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138:91-99.
8. Navrozoglou I, Vrekoussis T, Kontostolis E, et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:837-843.
9. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5:283-291.
10. Abdel-Hady el-S, Hemida RA, Gamal A, et al. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:283-286.
11. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;373:1824-1834.
12. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol*. 2005;23:4192-4197.
13. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2:173-177.
14. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107:1219-1226.
15. Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol*. 2006;17:286-288.
16. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol*. 2012;13:887-896.
17. Amant F, Han SN, Gziri MM, et al. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29:741-753.
18. Nakagawa K, Aoki Y, Kusama T, et al. Radiotherapy during pregnancy: effects on fetuses and neonates. *Clin Ther*. 1997;19:770-777.
19. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36 [published correction appears in *Med Phys* 1995;22:1353-4].



20. Yonekura Y, Tsujii H, Hopewell JW, et al. ICRP Publication 127: Radiological Protection in Ion Beam Radiotherapy [published correction appears in *Ann ICRP*. 2014;43:5-113.
21. Mazzola R, Corradini S, Eidemüller M, et al. Modern radiotherapy in cancer treatment during pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;136:13-19.
22. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv*. 1996;51:125-134.
23. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98:1055-1060.
24. Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL. Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer*. 1993;71:2499-2506.
25. Reed W, Hannisdal E, Skovlund E, Thoresen S, Lilleng P, Nesland JM. Pregnancy and breast cancer: a population-based study. *Virchows Arch*. 2003;443:44-50.
26. Baker J, Ali A, Groch MW, et al. Bone scanning in pregnant patients with breast carcinoma. *Clin Nucl Med*. 1987;12:519-524.
27. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16:76-82.
28. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, et al. Effect of Surgery Type on Time to Adjuvant Chemotherapy and Impact of Delay on Breast Cancer Survival: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:3240-3249.
29. Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:602-618.
30. Nugent P, O'Connell TX. Breast cancer and pregnancy. *Arch Surg*. 1985;120:1221-1224.
31. Cardonick E. Maternal-fetal evidence based guidelines. In *Cancer*. (Berghella, V. ed.) CRC Press, 2011.
32. Morris PC. Thyroid cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25:401-405.
33. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2862-2866.
34. Yasmeen S, Cress R, Romano PS, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91:15-20.
35. Nam KH, Yoon JH, Chang HS, et al. Optimal timing of surgery in well-differentiated thyroid carcinoma detected during pregnancy. *J Surg Oncol*. 2005;91:199-203.
36. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [published correction appears in *Thyroid*. *Thyroid*. 2017;27:315-389.
37. Vini L, Hyer S, Pratt B, Harmer C. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:404-406.
38. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol*. 1993;82:598-602.
39. Zanotti-Fregonara P, Jan S, Taieb D, et al. Absorbed 18F-FDG dose to the fetus during early pregnancy. *J Nucl Med*. 2010;51:803-805.
40. El-Hemaidi I, Robinson SE. Management of haematological malignancy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26:149-160.
41. Eyre TA, Lau IJ, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015;169:613-630.
42. Cohen JB, Blum KA. Evaluation and management of lymphoma and leukemia in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:556-566.
43. Avilés A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma*. 2001;2:173-177.



44. Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6:e551-e561.
45. Nisce LZ, Tome MA, He S, Lee BJ 3rd, Kutcher GJ. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol.* 1986;9:146-151.
46. Lishner M, Zemlickis D, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and foetal outcome following Hodgkin's disease in pregnancy. *Br J Cancer.* 1992;65:114-117.
47. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1128-1135.
48. Catanzarite VA, Ferguson JE 2nd. Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome, 1972-1982. *Obstet Gynecol Surv.* 1984;39:663-678.
49. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113:1875-1891.