

Bölüm 8

GEBELİKTE MEME KANSERİ

Çağrı AKALIN¹

GİRİŞ

Meme kanseri teşhis edilen en yaygın tümör olup kadınlarda ve üreme çağındaki kadın hastalarda en sık görülen malignitedir (1). Meme kanserlerinin yaklaşık %11'i her yıl 45 yaşın altındaki kadınlarda teşhis edilmekte olup insidans gelişmekte olan ülkelerde daha yüksektir (2). 3000'de 1 ile 10.000 gebelikte 1 arasında meme kanseri görülmekte olup nadir görüldüğünden dolayı tanısı zor olabilmektedir (3). Gebelikle ilişkili meme kanseri (GİMİK) tanımı, gebelik sırasında veya doğumdan sonraki bir yıl içinde teşhis edilen meme kanserini ifade etmektedir. GİMİK'nin genel insidansı 100.000 gebelikte 2.4 ile 7.3 arasında değişmekte olduğu ifade edilmiştir (4-7).

Bununla birlikte, hem mevcut gebeliği yaşamın daha sonraki bir dönemine erteleme eğilimi hem de genç kadınlarda meme kanseri insidansının arttığını gösteren kanıtlar nedeniyle GİMİK konusu gelecekte daha yaygın hale gelecek gibi görünmektedir (8-10).

Bu bölümün amacı, güncel bilgiler eşliğinde GİMİK'nin risk faktörleri, tanı, evreleme, tedavisi, obstetrik bakımı ve prognozunu açıklamaktır.

Risk Faktörleri

GİMİK için spesifik risk faktörleri henüz bilinmemektedir. Genetik ve çevresel risk faktörleri, genel popülasyonda aynı dekatlardaki meme kanseri için olanlara benzerdir (11).

Tanı

GİMİK bilindiği üzere genel popülasyondaki meme kanserlerine kıyasla daha ileri evrede tanı almaktadır (4). Tanıdaki olası gecikmenin nedeninin gebeliğin meme yoğunluğunu arttırmasının, fizik muayene ve mamografinin değerlendirilmesinin zorlaştırılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12-14). Hamile bir hastada meme kitlesinin kanser teşhisi ile ilişkili olabileceği ihtimalinin farkında olunmalı ve bu durumlarda gecikmeden görüntüleme ve patolojik inceleme yapılmalıdır (15).

¹ Doç. Dr. Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.cagriakalin@gmail.com

Görüntüleme

Hamilelik ve emzirme döneminde memenin görüntülenmesi her zaman kolay değildir. Tarihsel olarak, bunun için iki neden belirtilmektedir; birincisi, bir fetal anomali oluşturma korkusu; ikincisi, hamilelik veya emzirme sırasında memenin artan yoğunluğu ve vaskülaritesi nedeniyle mamografi veya meme ultrasonunun yorumlanmasının zor olmasıdır (16). Dolayısıyla, tanı ve evreleme için görüntüleme prosedürleri, iyonize radyasyona maruz kalmayı sınırlamayı amaçlamalı ve her modalitenin yararları ile fetüs üzerindeki potansiyel riskleri her zaman hesaba katılmalıdır. Ultrasonu ve karın koruyuculu mamografi hamile hastalarda güvenli ve etkili bir şekilde yapılabilir; diğer yandan kontrastlı meme manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) tanısallığı ve güvenliği hakkında yetersiz veri mevcut olduğundan dolayı GİMİK'te önerilmemektedir (10,15). Kemik veya beyin metastazlarından şüphelenilen durumlarda veya diğer görüntüleme prosedürleri sonuçsuz kaldığında ise gadolinyum içermeyen MRG düşünülebilir. Ayrıca GİMİK'te olası fetal anomalilerden kaçınmak adına bilgisayarlı tomografi, kemik taraması ve pozitron emisyon tomografisinden olabildiğince kaçınılmalıdır (15). Görüntüleme/evreleme prosedürleri, yalnızca tedaviyi değiştirebilecekleri ileri aşamalarda gerçekleştirilmelidir. Gebe olmayan meme kanseri hastalarında olduğu gibi gereksiz prosedürlerinden kaçınılmalıdır. Tüm palpe edilebilen kitleler gecikmeden görüntüleme ve görüntüleme kılavuzluğunda biyopsi gerektirmektedir.

Patoloji

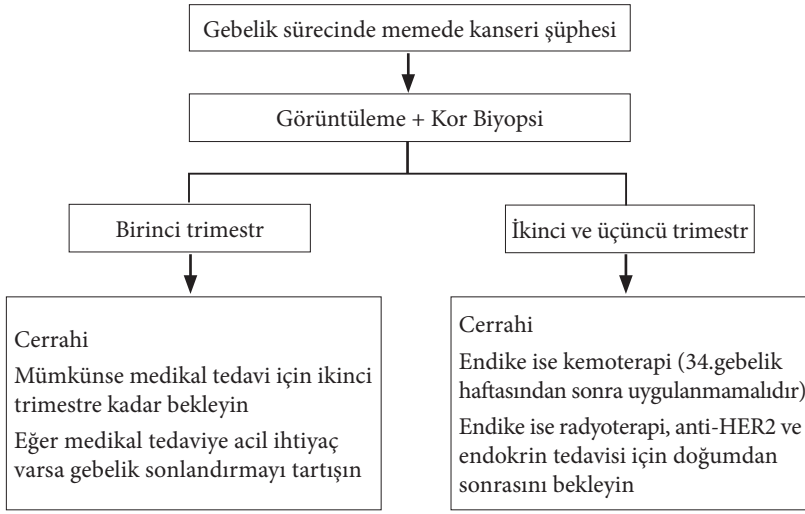
Patolog tarafından patoloji örneğinin en doğru şekilde değerlendirilmesi için hamile veya emziren bir kadından meme örneği alındığında klinisyenlerin patoloji istek formlarında açıkça belirtmeleri önemlidir. İnce iğne aspirasyon sitolojisi, hamile veya emziren memedeki hücresel değişiklikler nedeniyle belirsiz olabilir (17). Şüpheli lezyonun kor biyopsisine dayanan histopatolojik tanı, GİMİK için altın standarttır. Genel olarak, GİMİK tümörlerinin histolojik özellikleri, gebe olmayan meme kanserli kadınlardan farklı değildir (10).

BRCA testi

Aile öyküsü alınması bir ön koşuldur ve ülkeler arasında önemli farklılıklar gösteren ulusal kılavuzlara göre hastalara genetik danışmanlık sunulmalıdır (18). Patoloji sonucu triple negatif olarak yorumlanan hastada BRCA mutasyon olasılığı %20'dir, dolayısıyla bu hastaların çoğunda genetik danışmanlık endike olabilmektedir (19). Hem lokal hem de sistemik tedavi açısından meme kanseri yönetimi üzerindeki doğrudan etki nedeniyle, genç meme kanseri hastalarında BRCA mutasyon testi oranları artmaktadır ve muhtemelen önümüzdeki yıllarda daha da yaygınlaşacaktır (1).

Tedavi

GİMİK'nin yönetimi en iyi şekilde multidisipliner bir yaklaşımın kullanılabileceği uzman bir sevk merkezinde gerçekleştirilmelidir. Ekip, anne ve bebeğin morbidite, mortalite, psikososyal ve destekleyici sonuçları optimize etmek için en uygun bakımı alabilmesi için hem meme kanseri hem de obstetrik bakımın yönetiminde yer alan kişileri içermelidir. GİMİK'nin yönetimi, hamileliğin evresine veya kadının meme kanseri teşhisi konduğunda doğum sonrası olup olmadığına bağlı değişmektedir. Gebelik sürecinde meme kanseri tedavi yönteminin hamileliğin evresi ile ilişkili olan algoritması Figür 1'de gösterilmektedir.



Figür 1. Gebelik sürecinde meme kanseri için algoritma

GİMİK'te trimesterlere göre lokal ve sistemik tedavi seçenekleri Figür 2'de gösterilmiştir.

	Birinci trimester	İkinci trimester	Üçüncü trimester	Doğum sonrası
Cerrahi	Evet	Evet	Evet	Evet
Sentinel lenf nodu biyopsisi	Evet	Evet	Evet	Evet
Radyoterapi	Hayır	Hayır		Evet
Kemoterapi	Hayır	Evet	Evet (34.haftadan sonra değil)	Evet
Anti-HER2 tedavisi	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Hormonal tedavi	Hayır	Hayır	Hayır	Evet

Figür 2. Gebelik sürecinde meme kanseri tedavisinde tedavi seçenekleri

Lokal Tedavi

Cerrahi Tedavi

Genel olarak cerrahi yaklaşım hamile olmayan hastalarla aynıdır. Çoğu kez mastektomi prosedürü, tümör boyutu ne olursa olsun, gebelik sırasında teşhis edilen meme kanserinin sıklıkla tercih edilen cerrahi tedavisidir. Bununla birlikte, ilk trimesterde tanı konulan ve memeyi korumak isteyen hastalar, postoperatif radyoterapide (RT) uzun gecikmeye bağlı olarak olası artmış lokal nüks riskinin göz ardı edilemeyeceği konusunda bilgilendirilmelidir (20).

Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'ne göre, klinisyenler gebe meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) önermemelidir (21). Ancak teknesyum-99 SLNB ile lenfosintigrafi kullanımının gebelik sırasında güvenli ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir (22-24). Bir günlük protokol, fetus için ihmal edilebilir bir dozla ilişkilidir (yani, 0.014 mGy veya daha az); Amerika Birleşik Devletleri Radyasyondan Korunma ve Ölçümler Ulusal Konseyi (25) tarafından belirlenen sınırdan çok daha düşüktür. Bu nedenle, GİMİK için özel kılavuzlar, endike olduğunda aksiller klirens yerine SLNB'nin önerilmesini önermektedir (10,15). Düşük fakat potansiyel olarak zararlı anafilaktik reaksiyon riski nedeniyle hamile hastalarda haritalama için mavi boya (metilen blue) önerilmemelidir (10,15).

Radyoterapi

Meme koruyucu cerrahi ve adjuvan RT, GİMİK olmayanlar için rutin tedavi olsa da, hamilelik sırasında büyük ölçüde kontrendikedir; çünkü memeye, göğüs duvarına veya aksiller lenf düğümlerine uygulanan RT fetusa zararlı olabilmektedir (10,16) Bununla birlikte, seçilmiş kadınlarda ve mükemmel koruma ile memenin hamilelik sırasında fetusa zarar vermeden ışınlanabileceğini bildirilmiştir (26). Geç gebelikte erken evre GİMİK tanısı konduğunda, çocuğun doğumundan sonra RT yapılabilmektedir.

Sistemik tedavi

Kemoterapi

GİMİK'li hastalarda kemoterapi (KT) kullanımı endikasyonu, hamile olmayanlarda olduğu gibi standart tavsiyeler şeklinde olmalı ve hem tümör biyolojisine hem de tümör evresine dayanmalıdır; ancak bu durumda tanı anındaki gebelik yaşı, beklenen doğum tarihi ve hasta ve ailesinin tercihleri gibi bazı özel konular dikkate alınmalıdır. GİMİK'li hastalarda KT gebeliğin ilk trimesterinde kontrendikedir, ikinci ve

üçüncü trimesterde güvenle uygulanabilir (10,15). Bununla birlikte, gebe olmayan genç kadınlardan elde edilen veriler, KT'yi geciktirmenin/ertelemenin nüks riskini artırabileceğini göstermektedir (27). Bu nedenle, hamile olmayan genç hastalar için kılavuzları mümkün olduğunca yakından takip ederek ikinci ve üçüncü trimesterde GİMİK'li kadınların tedavi edilmesi önerilir (10,28). Trastuzumab, tamoksifen ve endokrin ajanlar gibi bazı antikanser ajanlardan, potansiyel fetal toksisiteleri göz önüne alındığında, gebelik sırasında genel olarak kaçınılmalıdır (10,28).

GİMİK tedavisinde kullanılması önerilen en yaygın sitotoksik ilaçlar adriamisin ve siklofosamid veya florourasil (5-FU), adriamisin ve siklofosamid (10,29). Giderek artan bir şekilde taksan içeren diğer sitotoksik ilaç rejimleri de kullanılmaktadır (30). KT ikinci veya üçüncü trimesterde uygulandığında, fetal büyüme ve gelişme ciddi şekilde etkilebilir. Kullanılan ilaç kombinasyonları intrauterin gelişme geriliği, pansitopeni, sepsis, nötropeni, preeklampsi ve geri dönüşümlü kalp yetmezliğine neden olabilir (29,31).

Triple negatif meme kanseri tedavisinde platin türevleri kullanılmaktadır. Neoadjuvan KT çalışmalarında, karboplatin ekleyerek önemli ölçüde daha yüksek patolojik tam yanıt oranları gösterilmiştir, ancak sağkalım oranları için net bir ifade kullanılamamıştır. Bu nedenle, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde karboplatin hekimin tercihinine göre tercih edilebilmektedir (32,33).

Anti-HER2 tedavisi

Hamilelik sırasında trastuzumab kullanımı önerilmemektedir. Yakın zamanda yapılan bir incelemede, literatürde hamilelik sırasında trastuzumab kullanımına ilişkin 18 rapor tespit edilmiştir (34). Bildirilen vakaların %33'ünde meydana gelen en sık yan etki, oligohidramniyozis ve anhidramniyozis olarak açıklanmıştır. Gebeliklerin çoğu erken sona ermiş ve yenidoğanların dördü prematüre komplikasyonlarından (esas olarak solunum yetmezliğinden) kaybedilmiştir. Ancak özel, yüksek riskli durumlarda trastuzumab kullanımı hala tartışılmaktadır.

Neoadjuvan ortamda, HER2 pozitif meme kanserli hastalarda trastuzumab ve KT'ye ek olarak pertuzumab tedavisi patolojik tam yanıt oranını artırmaktadır, ancak günümüzde gebelikte pertuzumab kullanımına ilişkin veri yoktur ve GİMİK'te bu yaklaşımı önerilmemektedir.

Morazek ve ark. tarafından, neoadjuvan tedavi alan HER2 pozitif gebe hastalar için tipik olarak standart KT'nin doğumdan önce başlatılması ve anti-HER2 tedavisinin doğum sonrasına ertelenmesi önerilmiştir. Ayrıca, 17 döngü boyunca 3 haftada bir tam bir trastuzumab +/- pertuzumab kürü tamamlanabileceği ifade edilmiştir (11).

Hormonal Tedavi

Tamoksifen, endokrin duyarlı meme kanseri olan premenopozal kadınların tedavisinde kullanılan standart hormonal ajandır, ancak teratojenik etkilidir. GİMK için adjuvan hormon tedavisi kullanan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Tamoksifen kullanımı ile ilişkili doğum kusurları arasında Goldenhar sendromu (oküloaurikulovertebral displazi), belirsiz genital organ ve Pierre Robin sekansı, küçük mandibula, yarık damak ve glossoptoz üçlüsü bulunur (35,36). Bu nedenle doğumdan sonra ve KT tamamlandıktan sonra hormon tedavisine başlanmalıdır. Hormon tedavisini geciktirmek tamoksifenin etkinliğini azaltmamaktadır.

Obstetrik Bakım

Obstetrik bakım; gebelik öncesi, hamilelik, doğum ve doğumdan hemen sonra bakımı içermektedir. Sistemik sitotoksik tedavi, ikinci ve üçüncü trimesterde güvenli bir şekilde uygulanabilmesine rağmen, bu tedavi artan obstetrik ve fetal komplikasyon riskini yanında getirmektedir.

KT'ye maruz kalma ile ilişkili en yaygın komplikasyon, %7 ile %22 arasında değişen bir insidansla intrauterin büyüme geriliğidir (10, 29,37). Rahim içi KT'ye maruz kalma, erken membran rüptürü (%3) ve erken doğum riskinde (%6) bir artışla da ilişkilendirilmiştir (9). Literatürde, 36-37 haftalık doğumda ortalama gebelik yaşı bildirmektedir ve bu da hastaların önemli bir bölümünün (iyatrojenik olarak) erken doğum yaptığını göstermektedir (9,38). Antenatal olarak KT'ye maruz kalan çocukların uzun vadeli sonuçlarını araştıran daha eski çalışmalardan elde edilen güven verici veriler, nörobilişsel işlevi incelemek için yaşa uygun standart bir değerlendirmenin yanı sıra müteakip bir vaka kontrol çalışmasında yakın zamanda doğrulanmıştır (39,40). Prematüreliliğin nöropsikolojik sonuç üzerinde önemli bir etkisi olduğundan, mümkün olduğunca bu durumdan kaçınılmalıdır.

Yenidoğanda olası geçici miyelosupresyon riski nedeniyle, kemik iliği iyileşmesine izin vermek ve hem anne hem de çocuk için hematolojik toksisiteyi önlemek için KT doğumdan 3 hafta önce uygulanmamalıdır (10,15). Kanser hastalarında gebelik "yüksek riskli" olarak düşünülmeli ve izlenmelidir. GİMK'li kadınların bakımına mümkün olan en erken aşamadan itibaren multidisipliner bir ekip dâhil edilmelidir. GİMK'li kadınlar standart doğum öncesi bakım protokollerine göre takip edilmelidir, ancak bu ortamda özel hususlar dikkate alınmalıdır.

Önceden var olan fetal anomalileri dışlamak için tedaviye başlamadan önce ayrıntılı fetal anatomik değerlendirme ile tarihleri doğrulayan bir ultrason önerilir (28). Tedavi sırasında, amniyotik sıvıyı ve umbilikal arter içindeki akışı değerlendirmek için fetal iyilik hali ve genel gelişim için en az üç haftada bir ultrason izlemesi önerilir (10). Hamilelik süreci, örneğin gestasyonel diyabet veya hipertansiyon-

yon gibi nedenlerden dolayı komplikeyse, ek önlemlerin uygulanması ve daha kısa aralıklarla takip gerekmektedir.

Anne ve çocuğun yakından izlenmesinden sonra mümkün olduğunca terme yakın doğum yapılması önerilir. Kemik iliğinin iyileşmesini sağlamak ve anne ve çocuk için hematolojik toksisiteyi önlemek için son KT döngüsü ile doğum arasında 2-3 haftalık bir aralık önerilir.

Hamilelik komplikasyonları durumunda, ek kontroller daha kısa aralıklarla düşünülmelidir (10). Doğum şekli olağan obstetrik endikasyonlardan farklı olmamalı ve üçüncü basamak bir merkezde gerçekleşmelidir (41). Olası meme kanseri hücre kontaminasyonunu değerlendirmek için plasenta histolojik değerlendirmeye gönderilmelidir (42).

Prognoz

GİMK, gebe olmayan kadınlara göre daha büyük primer tümörler ve daha sık lenf nodu tutulumu ile daha ileri evrelerde ortaya çıkar (4). Bununla birlikte, 313 hastadan oluşan en büyük kohort çalışması (evre, prognostik faktörler ve adjuvan tedavi için kontrol edildikten sonra) hastaliksız ve genel sağkalımın gebelik sırasında teşhis edilen meme kanserli hastalar ile hamile olmayan meme kanserli hastalarda benzer olduğunu göstermiştir (28). Buna karşılık, 30 çalışmanın geniş bir meta-analizi, doğum sonrası dönemde meme kanseri tanısının, gebelik sırasındaki tanıya kıyasla önemli ölçüde daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (42). Ayrıca GİMK, yüksek tümör derecesi, daha düşük hormon reseptörü ekspresyonu ve daha yüksek HER2 ekspresyonu gibi daha olumsuz histolojik özelliklere sahiptir (43).

Sonuç

Gebelerde ele gelen tüm meme kitleleri görüntüleme çalışmaları ile değerlendirilmeli ve şüpheli kitlelerin biyopsisi vakit kaybetmeden yapılmalıdır. GİMK, yüksek nitelikli ve deneyimli merkezlerde gebe olmayan genç hastalar için kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Başlıca endişeler, konjenital malformasyonlar, fetal büyüme üzerindeki olumsuz etkiler, erken doğum ve çocuklarda uzun süreli toksisitedir. Üstelik GİMK nadir görülen bir olay olduğundan dolayı bir klinisyenin bireysel olarak deneyimi sınırlı olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, GİMK tedavi sürecinde cerrahi onkolog, tıbbi onkolog, radyolog, yüksek riskli gebeliklerde uzmanlaşmış kadın doğum uzmanı ve perinatolog arasında multidisipliner bir işbirliği gerektirmektedir. GİMK'te tedavi yönetimi, anneyi etkili bir şekilde tedavi etmek için standart tedavilerin kullanılması ile fetüs üzerindeki potansiyel toksisiteyi en aza indirmek arasında dikkatli bir denge gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rosenberg SM, Newman LA, Partridge AH. Breast cancer in young women: rare disease or public health problem? *JAMA Oncol.* 2015;1(7): 877-878. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2112
2. Ghiasvand R, Adami H-O, Harirchi I, et al. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer.* 2014;14: 343. doi: 10.1186/1471-2407-14-343
3. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7): 1504-1512. doi: 10.1067/mob.2001.114867
4. Stensheim H, Møller B, van Dijk T, et al. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2009;27(1): 45-51. doi: 10.1200/JCO.2008.17.4110
5. Andersson TM-L, Johansson ALV, Hsieh C-C, et al. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3): 568-572. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181b19154
6. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994-2008: a population-based linkage study. *BJOG.* 2012;119(13): 1572-1582. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03475.x
7. Eibye S, Kjær SK, Mellekjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3): 608-617. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a057a2
8. Johnson J-A, Tough S. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(1): 80-93. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35138-6
9. Merlo DF, Ceppi M, Filiberti R, et al. Breast cancer incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(1): 363-370. doi: 10.1007/s10549-012-2031-7
10. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA Oncol.* 2015;1(8): 1145-1153. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2413
11. Mrozek E, Kesmodel SB, Tkaczuk KHR. Breast cancer in pregnancy. In: Feinberg SJ, Kesmodel SB, Tkaczuk KHR (eds.) *Handbook of Breast Cancer and Related Breast Disease.* 1st ed. New York: Demos Medical Publishing; 2017. p. 223-230.
12. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2003;138(1): 91-98. doi: 10.1001/archsurg.138.1.91
13. Leslie KK, Lange CA. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2005;32(4): 547-558. doi: 10.1016/j.ogc.2005.08.010
14. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, et al. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health.* 2009;54(5): 357-363. doi: 10.1016/j.jmwh.2008.12.007
15. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(6): 160-170. doi: 10.1093/annonc/mdt199
16. Saunders C, Ives A. Breast cancer and pregnancy. In: Benson JR, Gui G, Tuttle TM (eds). *Early Breast Cancer: From Screening to Multidisciplinary Management.* 3rd ed. United Kingdom: CRC Press; 2013. p. 515-525.
17. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer RW, et al. Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 1991;35: 676-686.
18. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast.* 2016;26: 87-99. doi: 10.1016/j.breast.2015.12.010

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları II

19. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(4): 304-311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414
20. Toesca A, Gentilini O, Peccatori F, et al. Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecol Surg.* 2014;11(4): 279-284. doi: 10.1007/s10397-014-0860-6
21. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2014;32(13): 1365-1383. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0947
22. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(9): 1348-1351. doi: 10.1093/annonc/mdh355
23. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, et al. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5): 1143-1147. doi: 10.1245/s10434-009-0390-z
24. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1): 78-83. doi: 10.1007/s00259-009-1217-7
25. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8): 2506-2511. doi: 10.1245/s10434-014-3718-2
26. Kal HB, Struikmans H. Breast cancer and pregnancy. *Breast.* 2008;17: 7. doi: 10.1016/j.breast.2007.10.011
27. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 years. *Cancer.* 2009;115(6): 1174-1184. doi: 10.1002/cncr.24165
28. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol.* 2013;31(20): 2532-2539. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335
29. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5: 283-291. doi: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4
30. Halaska MJ, Pentheroudakis G, Strnad P, et al. Presentation, management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. *Breast J.* 2009;15: 461-467. doi: 10.1111/j.1524-4741.2009.00760.x
31. Pan PH, Moore CH. Doxorubicin-induced cardiomyopathy during pregnancy: three case reports of anesthetic management for cesarean and vaginal delivery in two kyphoscoliotic patients. *Anesthesiology.* 2002;97: 513-515. doi: 10.1097/0000542-200208000-00034
32. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7): 747-756. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3
33. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(1): 13-21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572
34. Zagouri F, Sergeantanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2): 349-357. doi: 10.1007/s10549-012-2368-y
35. Tewari K, Bonebrake RG, Asrat T, et al. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet.* 1997;350(9072): 183. doi: 10.1016/S0140-6736(97)24029-8
36. Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy-case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2001;80(3): 405-408. doi: 10.1006/gyno.2000.6080

Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları II

37. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(4): 683-689. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2801
38. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003;21(24): 3365-3369. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00334-7
39. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol.* 2010;21: 232-243. doi: 10.1093/annonc/mdq194
40. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol.* 2016;34(4): 381-386. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3635
41. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2013;40(3): 559-571. doi: 10.1016/j.ogc.2013.05.006
42. Azim HA, Jr, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(7): 834-842. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004
43. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.* 2003;98(5): 1055-1060. doi: 10.1002/cncr.11614