

**Diplomarbeit**

# **Cancer in Pregnancy**

eingereicht von

**Terese Frank**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch

OA Dr. Christoph Benedicic

Graz, 05.03.2020

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 05.03.2020*

*Terese Frank eh*

## Danksagung

Diese Danksagung richtet sich an alle Menschen, die mir geholfen haben diese Diplomarbeit zu erstellen.

Besonderer Dank richtet sich an meine Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Philipp Klaritsch und OA Dr. Christoph Benedicic, die mich bis zum Schluss zuverlässig unterstützt haben.

Zusätzlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne deren Unterstützung das gesamte Studium, und nicht zuletzt diese Diplomarbeit, nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso bedanke ich mich bei meinem Mann, der mir immer zur Seite stand, mir Kaffee kochte und mein Gejammer ertrug.

Aber der größte Dank richtet sich an meine Kinder. Sie lehrten mich, was wahres Zeitmanagement bedeutet und trugen mit ihrer Ankündigung in mein Leben dazu bei das große Ziel des Studiums nicht aus den Augen zu verlieren.

## **Zusammenfassung**

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Thema Krebs in der Schwangerschaft. Hierfür werden in erster Linie die Therapiemöglichkeiten von gynäkologischen Krebserkrankungen thematisiert, sowie das spätere Outcome von Mutter und Kind betrachtet.

Nach dem heutigen Wissensstand sollte sich die Therapie der Krebserkrankung von schwangeren Frauen prinzipiell nach den Guidelines von nicht-schwangeren Frauen richten. Es sollte dabei aber besondere Rücksichtnahme auf das Wohlergehen des Fetus gerichtet werden. Eine Chemotherapie kann im 2. und 3. Trimester, bis zur 35. SSW durchgeführt werden. Die umfangreichste Datenlage über mögliche schädigende Effekte auf den Fetus bestehen über Platinderivate. Ab dem 2. Trimester wird das teratogene Risiko für diese Substanzgruppe auf 1,3% eingeschätzt. Weniger gut untersucht sind Taxane. Da hierbei aber eine weitaus geringere Plazentagängigkeit vermutet wird, können auch diese in der Therapie von schwangeren Frauen eingesetzt werden.

Eine Strahlentherapie gilt während der gesamten Schwangerschaft als kontraindiziert und kann daher nur in Ausnahmefällen in Erwägung gezogen werden. Hierbei ist es wichtig, dass das zu bestrahlende Gebiet nicht in der Region des Uterus lokalisiert ist, und dass der Unterleib gegenüber der Strahlenexposition abgeschirmt ist.

Ein operatives Vorgehen kann in allen drei Trimestern der Schwangerschaft erfolgen. Allerdings wurde bei chirurgischen Eingriffen im ersten Trimester ein Anstieg von Fehlgeburten verzeichnet, die aber vermutlich nicht auf die Operationen selbst, sondern auf perioperative Hypoxie, Hypotonie, Hypothermie und/oder auf einen abnormalen Glukosemetabolismus zurückzuführen ist. Daher wird empfohlen, chirurgischen Eingriffe möglichst auf das zweite Trimester zu verschieben.

Generell kann eine vaginale Entbindung empfohlen werden. Ausnahmen stellen das Vorliegen fortgeschrittener Zervixkarzinome, sowie Metastasen in Knochen und dem zentralen Nervensystem dar.

## **Methoden**

Anhand medizinischer Datenbanken wurden nach allen an unserer Institution behandelten Patientinnen von 2003 bis 2017 gesucht, bei denen eine Schwangerschaft und eine gynäkologische Krebserkrankung in einem zeitlichen Zusammenhang von 2 Jahren

auftraten. Ziel der Diplomarbeit war es, einen Überblick über die hiesige Situation geben und den Verlauf und das Management dieser Schwangerschaften und der assoziierten Malignome beschreiben. Aktuelle Literatur zu diesem Thema wurde gesichtet und analysiert werden, um einen Leitfaden für das Management betroffener Schwangerschaften zu erstellen. Ausgewählte Daten wurden auch in anonymisierter Form in ein internationales Register eingespeist werden (International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy) eingespeist.

## **Ergebnisse**

Insgesamt konnte 17 Frauen identifiziert werden, bei denen eine Schwangerschaft und eine gynäkologische Krebserkrankung in einem zeitlichen Zusammenhang auftrat. Es fanden sich Ovarial-, Zervix-, Vulva- und Chorionkarzinome. Bei drei Frauen erfolgte die Diagnosestellung und Therapie während der Schwangerschaft. Bei den übrigen 14 Frauen trat die Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor oder nach der Schwangerschaft auf und keine dieser Frauen benötigte während der Schwangerschaft eine spezielle Therapie. Therapieregime und Outcome werden in der Arbeit detailliert dargelegt. Die Datenerhebung erfolgte im Zuge der Teilnahme an einer internationalen Registerstudie.

## **Diskussion**

Die Behandlung von schwangeren Frauen mit Krebserkrankungen sollte generell wie bei Nichtschwangeren erfolgen und der Behandlungsbeginn nicht unnötig verzögert werden. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass viele Aspekte der Behandlung noch unzureichend geklärt sind. Beispielsweise ist die tatsächliche Plazentagängigkeit vieler Chemotherapeutika nur unzureichend bekannt und es fehlen umfassende Follow-up-Studien zum Outcome der betroffenen Kinder.

## **Abstract**

**Purpose** Aim of this diploma work is to give an overview about therapies of gynecological cancer disease during pregnancy and to discuss the outcome for the mother and child.

In general, cancer therapy in pregnant women does not differ to the one in non-pregnant women, although the wellbeing of a fetus has high priority. Chemotherapy may be administered throughout the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester up to 35 weeks of gestation. Radiotherapy should be avoided in all trimesters. However, under certain circumstances it may be applied if the area of radiation is located outside the uterus. Surgical therapy may be performed in all three trimesters, although there are concerns regarding an increased risk of miscarriage during the first trimester. Usually vaginal delivery is recommended except in cases with advanced cervical cancer and metastases in bones and the central nervous system.

**Methods** Data of all women with gynecological cancer diagnosis and associated pregnancy (within 2 years before or after pregnancy) at our institution from 2003-2017 were collected from medical databases (MEDOCS and PIA View Point). International recommendations were reviewed and compared with treatment of our study group. Selected data was entered in the database of the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy.

**Results** We were able to identify 17 women with gynecological cancer including ovarian, cervical and vulvar cancer as well as choriocarcinoma. Three women received diagnosis and treatment throughout pregnancy while 14 women did not receive therapy during pregnancy. Twelve healthy mature newborns were born.

**Discussion** Treatment of pregnant women with cancer in general is comparable with such in non-pregnant women and should not be delayed. However, data on long-term outcome of affected children is scarce.

# Inhaltverzeichnis

Danksagung .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract .....	vi
Inhaltverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
1. Einleitung .....	1
1.1. Ovarialkarzinom .....	1
1.1.1 Staging des Ovarialkarzinoms .....	3
1.1.2 Therapie des Ovarialkarzinoms .....	5
1.2. Zervixkarzinom .....	13
1.2.1 Staging des Zervixkarzinoms .....	15
1.2.2 Therapie des Zervixkarzinoms .....	16
1.2.3 Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft .....	19
1.2.4 Zeitpunkt und Modus der Geburt .....	22
1.3. Vulvakarzinom .....	23
1.3.1 Staging des Vulvakarzinoms .....	24
1.3.2 Therapie des Vulvakarzinoms .....	26
1.3.3 Therapie des Vulvakarzinoms in der Schwangerschaft .....	27
1.4. Trophoblasttumore .....	28
1.4.1 Staging der Trophoblasttumore .....	30
1.4.2 Therapie des Chorionkarzinoms .....	31
2. Material und Methoden .....	33
2.1. Studiendesign .....	33
2.2. Studienpopulation .....	33
2.3. Datengewinnung .....	33
2.4. Dateneintragung im INCIP .....	36
2.5. Datendarstellung .....	36
3. Ergebnisse .....	37
3.1. Allgemeine Daten .....	37
3.2. Onkologische Daten .....	38
3.2.1 Symptome .....	38

3.2.2.	Subtypen.....	38
3.2.3.	TNM.....	38
3.3.	Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Ovarialkarzinome .....	40
3.3.1.	Therapie der Ovarialkarzinome an den KAGES-Krankenhäusern.....	40
3.3.2.	Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Ovarialkarzinom an KAGES-Krankenhäusern .....	42
3.4.	Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Zervixkarzinome .....	43
3.4.1.	Therapien von Zervixkarzinomen an den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) .....	43
3.4.2.	Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Zervixkarzinom .....	44
3.5.	Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Vulvakarzinome .....	45
3.5.1.	Therapien von Vulvakarzinomen an den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) .....	45
3.5.2.	Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Vulvakarzinom .....	46
3.6.	Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Chorionkarzinome .....	47
3.6.1.	Therapien von Chorionkarzinomen an den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) .....	47
3.6.2.	Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Chorionkarzinom.....	48
3.7.	Follow-up der Mütter .....	49
4.	Diskussion .....	50
	Literaturverzeichnis .....	52

## Glossar und Abkürzungen

ACTION.....	Awareness, Care and Treatment In Obesity Management
APGAR .....	Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
BOT.....	Borderline-Tumor
BRCA-1.....	BReast CAncer 1
BRCA-2.....	BReast CAncer 2
CA-125 .....	Cancer-Antigen 125
DNA .....	Desoxyribonukleinsäure
ESGO .....	European Society of Gynaecological Oncology
ESMO.....	Society of Medical Oncology
FIGO .....	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G3.....	Grading 3 der Tumorzellen
HE4 .....	Human Epididymis Protein 4
HPV .....	Humane Papillomviren
ICON1 .....	International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1
INCIP .....	International Network on cancer, Infertility and Pregnancy
KAGes.....	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
L1 .....	nachgewiesene Tumorzellen in Lymphgefäßen
mAK.....	muzinöses Zystadenokarzinom
MEDOCS .....	klinikinternes elektronisches Krankenhausinformationssystem
NAC .....	neoadjuvante Chemotherapie
PARP.....	Poly-ADP-Ribose-Polymerase
PP-C .....	Post Partum Cancer
PräP-C .....	Präpartum Cancer
Pr-C.....	Karzinom während Schwangerschaft
PSTT .....	Placental Site Trophoblastic Tumor
sAK .....	seröses Zystadenokarzinom
SC.....	Sectio caesarea
SSW .....	Schwangerschaftswoche
Tab .....	Tabelle
UICC .....	Union internationale contre le cancer

V1 Histologisch nachgewiesene Tumorzellen im Venenlumen und/oder in der Venengefäßwand

VEGF ..... Vascular Endothelial Growth Factor

VIN ..... vulvuläre intraepitheliale Neoplasie

$\beta$ -hCG .....  $\beta$  Untereinheit des humanen Choriongonadotropins

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gruppenübersicht nach Tumordiagnose .....	37
--	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Staging des Ovarialkarzinoms.....	3
Tabelle 2: Histologische Diagnosen der Zervix .....	14
Tabelle 3: FIGO-Stadieneinteilung der Zervixkarzinome (Horn et al. 2009).....	15
Tabelle 4: Staging des Vulvakarzinoms.....	25
Tabelle 5: FIGO-Stadien der schwangerschaftsbedingten Trophoblasterkrankungen (Ngan et al. 2015).....	30
Tabelle 6: Risiko-Score zur Prognoseabschätzung bei gestationsbedingten Trophoblasttumoren (Ngan et al. 2015).....	30
Tabelle 7: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit niedrigem Risiko-Score (FIGO-Score < 7) (EMA-CO-Schema).....	31
Tabelle 8: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem Risiko-Score (FIGO-Score > 7) (EP-EMA-Schema).....	31
Tabelle 9: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem Risiko-Score (FIGO-Score >7); (EMA-EP-Schema).....	32
Tabelle 10: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem Risiko-Score (BEP-Schema) .....	32
Tabelle 11: Übersicht der Patientinnen nach Tumordiagnose, Tumorstadium und Diagnosezeitpunkt .....	39
Tabelle 12: Übersicht der erhaltenen Therapien bei Ovarialkarzinomen .....	41
Tabelle 13: Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen von Patientinnen mit Ovarialkarzinom .....	42
Tabelle 14: Übersicht der Zervixkarzinom-Fälle und deren Therapien.....	44
Tabelle 15: Geburtshilfliche Daten der Neugeborenen von Müttern mit Zervixkarzinom und Entbindungsmodus:.....	45
Tabelle 16: Übersicht der therapeutischen Interventionen bei Patientinnen mit Vulvakarzinom .....	46
Tabelle 17: Geburtshilfliche Daten der Neugeborenen bei Vulvakarzinom der Mutter.....	46
Tabelle 18: Übersicht der Therapien bei Chorionkarzinomen .....	48
Tabelle 19: Geburtshilfliche Daten der Neugeborenen von Patientinnen mit Chorionkarzinom .....	48
Tabelle 20: Aktueller Stand der jeweiligen Tumorerkrankung. Stand 2016.....	49

# 1. Einleitung

Tumore gehören laut der WHO zu den Erkrankungen, die am häufigsten diagnostiziert werden und eine hohe Sterblichkeitsrate haben (Torre et al. 2015). In Österreich werden jährlich ca. 7.500 Fälle mit frauenspezifischen Karzinomen diagnostiziert. In Europa wird jede 2500ste bis 5000ste Tumorerkrankung während einer Schwangerschaft diagnostiziert. Die Tendenz ist steigend, u. a. durch die Zunahme später Schwangerschaften (mütterliches Alter über 35 Jahre) und der Tatsache, dass Tumorerkrankungen gehäuft im fortgeschrittenen Alter auftreten (Amant et al. 2012). Am häufigsten treten Tumore der Brust und der Gebärmutter auf, gefolgt von Melanomen (Greene und Longo 2015). Umso wichtiger ist es, eine Balance zwischen mütterlichem Wohlbefinden und fetalem Risiko bei einer Tumorbehandlung während einer Schwangerschaft zu finden.

## 1.1. Ovarialkarzinom

Ovarialkarzinome sind die dritthäufigsten Tumore der weiblichen Genitalorgane. Weltweit erkranken etwa 8/ 100.000 Frauen pro Jahr. Über die Hälfte der Ovarialkarzinome (70 %) werden erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO IIB-IV (Tumorausbreitung im Becken, bzw. im Abdomen) diagnostiziert (Borges und Schmalfeldt 2011), da es keine Frühsymptome gibt. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt in diesen fortgeschrittenen Stadien unter 40 % (Ferlay et al. 2015). Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Erschöpfungszustände und Zunahme des Bauchumfangs sind meist schon Symptome einer fortgeschrittenen Erkrankung (Averette HE1, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, Zuber K, Karnell LH, Winchester DP 1993).

Die Inzidenz der Erkrankung ist von 1979 bis 2006 um 40 % gesunken, was auf die Folge des vermehrten Einsatzes von hormonellen Kontrazeptiva zurückzuführen sein könnte. Der protektive Effekt der Ovulationshemmer wird u. a. in der Unterdrückung der Follikelruptur und der anschließenden Regenerationsvorgänge des Kapseleithels gesehen. Das relative Risiko bei Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen haben, sinkt nach einjähriger Einnahme um 10-12 % und nach mehr als 5 Jahren der Einnahme um ca. 50 % im Vergleich zur Kontrollgruppe (Schmoll 2006) (Vessey und Painter 1995). Etwa 10 % der Ovarialkarzinome betreffen Mutationsträgerinnen des BRCA-1- und BRCA-2-Gens

(Schmoll 2006). Das Erkrankungsrisiko ist um 40-50 %, bzw. 20-30 % erhöht (Kotsopoulos et al. 2012).

Die Diagnostik des Ovarialkarzinoms ist aufgrund der zumeist unspezifischen klinischen Symptomatik erschwert und verzögert. Sie erfolgt zumeist durch einen suspekten Ultraschall- bzw. Tastbefund, evtl. unter Zuhilfenahme der Tumormarker CA-125 und Human Epididymis Protein 4 (HE4). Endgültige diagnostische Sicherheit liefert die histologische Aufarbeitung. Der Tumor kann durch die Ultraschalluntersuchung, über die M- und B-Kriterien, als eher benigne, bzw. maligne eingestuft werden, wodurch ein individuelleres operatives Vorgehen geplant werden kann. Somit müssen weniger Staging-Eingriffe durchgeführt werden. Gleichzeitig können mehr minimal-invasive Eingriffe umgesetzt werden und die Belegtage können dadurch verringert werden (Schauer und Zeimet 2019) (Timmerman et al. 2010).

Maligne Tumore des Ovars werden in drei Untergruppen unterteilt:

- Borderline-Tumore mit geringer maligner Potenz,
- multifokale extraovarielle seröse Karzinome oder peritoneale papilläre Adenokarzinome außerhalb der Ovarikapsel ausgehend und
- invasive, vom Kapselepithel des Ovars ausgehende epitheliale Karzinome.

Borderline-Tumore sind dadurch charakterisiert, dass sie nur einen Teil der morphologischen Kriterien der Malignität besitzen. Sie kennzeichnen sich durch ein superfizielles oder endozystisches papilläres Wachstumsmuster ohne Zeichen einer destruktiven Stromainfiltration (Schmoll 2006). In der Mehrzahl sind Borderline-Tumore auf die Ovarien begrenzt (FIGO-Stadium I) (Hauptmann et al. 2016).

Borderline-Tumore unterscheiden sich in ihrer Therapie von invasiven Karzinomen. So kann bei jungen Patientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung ein fertilitätserhaltendes Vorgehen empfohlen werden.

Bei multifokalen extraovariellen papillären Ovarialkarzinomen ist die Ovarialkapsel nicht oder nur oberflächlich vom Tumorwachstum betroffen. Klinik und Therapie richtet sich nach der des primären epithelialen Ovarialkarzinoms (Weber et al. 2011).

Mit etwas 50 % ist das seröse Adenokarzinom der häufigste Subtyp. Aus den Daten des 22. Annual Report geht hervor, dass 73,8 % aller serösen Ovarialkarzinome im Stadium III und IV und nur 16,2 % im Stadium I diagnostiziert werden (HEINTZ et al. 2006).

Mit jeweils 10-15 % kommen das muzinöse und das endometrioides Adenokarzinom vor. Mit knapp 50 % findet man das muzinöse Adenokarzinom in Stadium I und damit auf die

Ovarien beschränkt vor. Nur etwa 40% liegen bereits in den Stadien III und IV vor, wodurch dieser Subtyp die höchste 5-Jahres-Überlebensrate aufweist.

Seltener kommen das hellzellige Adenokarzinom (etwa 6%), maligne Brenner-Tumore und kleinzellige Karzinome des Ovars vor. Letztere kommen bei jungen Frauen zwischen 9 und 35 Jahren vor, führen früh zu Metastasen und oft nach wenigen Monaten zum Tod (Pfleiderer A. 1996).

### 1.1.1 Staging des Ovarialkarzinoms

Therapie und Prognose der Tumorerkrankung hängt wesentlich vom Tumorstadium bei Erstdiagnose ab. Das Staging und Grading der Tumorerkrankung richtet sich nach der Ausdehnung des Primärtumors (**T**), dem Befall der Lymphknoten (**N**) und dem Vorhandensein von Metastasen (**M**).

Die Ausdehnung des Primärtumors wird mit T bezeichnet und gliedert sich in:

- T0:
  - Keine Anzeichen eines Primärtumors
  - Der Primärtumor ist unbekannt
- Tis/Ta: Tumore, die die Basalmembran noch nicht infiltriert haben
- T1, 2, 3 oder 4: Größe des Primärtumors nimmt zu und infiltriert ggf. das umliegende Gewebe.

*Tabelle 1: Staging des Ovarialkarzinoms (Zhou et al. 2002)*

UICC	FIGO	Kriterien
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor begrenzt auf Ovarien
Ia	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor auf ein Ovar begrenzt</li> <li>• Kapsel intakt</li> <li>• kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars</li> </ul>
Ib	IB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor auf beide Ovarien begrenzt</li> <li>• Kapsel intakt</li> <li>• kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien</li> </ul>

Ic	IC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor begrenzt auf ein Ovar oder beide Ovarien</li> <li>• Kapseldurchbruch</li> <li>• Tumor auf der Oberfläche oder Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealspülflüssigkeit</li> </ul>
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Gebärmutter und/oder Eileiter
2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
2c	IIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausbreitung im Becken (2a oder 2b)</li> <li>• Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealspülflüssigkeit</li> </ul>
<b>T3</b>	<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien</li> <li>• histologisch nachgewiesene Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
3b	IIIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens</li> <li>• größte Ausdehnung <math>\leq 2</math> cm</li> </ul>
3c	IIIC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peritonealmetastasen jenseits des Beckens</li> <li>• größte Ausdehnung <math>&gt; 2</math> cm</li> <li>• und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
<b>Nx</b>		Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
<b>N0</b>		Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.
<b>N1</b>		Metastasen in den regionären Lymphknoten.
<b>M0</b>		Keine Fernmetastasen nachweisbar.
<b>M1</b>	<b>IV</b>	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet (ausgenommen Peritonealmetastasen).

## 1.1.2 Therapie des Ovarialkarzinoms

Laut der European Society of Medical Oncology (ESMO) soll sich bei der Therapie des Ovarialkarzinoms bei Schwangeren an die Behandlung-Guidelines von nicht-schwangeren Frauen gehalten werden. Diese umfassen je nach Tumorstadium bei Erstdiagnose ein operatives und/oder chemotherapeutisches Vorgehen.

### 1.1.2.1. Operative Therapie des frühen Ovarialkarzinoms

Unter frühem Ovarialkarzinom wird hier ein auf das Becken beschränktes Ovarialkarzinom verstanden (FIGO I bis IIa). Dieses liegt bei ca. einem Viertel der Patientinnen vor. Das Staging erfolgt über eine Längsschnittlaparotomie mit Inspektion und Palpation der gesamten Bauchhöhle und multiplen Biopsien. Zu einem vollständig operativen Vorgehen gehört die beidseitige Adnexektomie, die Hysterektomie, die Omentektomie, die Appendektomie (bei muzinösen/unklaren Tumoren) und die beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Trimbos et al. 2010). Auf die Lymphadenektomie kann bei G1-Ovarialkarzinomen und Borderlinetumoren mit klinisch unauffälligen Lymphknoten verzichtet werden, da Lymphknotenmetastasen hier nur selten vorkommen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017).

Besteht keine Indikation zur Fertilitätserhaltung wird eine beidseitige Adnexektomie und Hysterektomie durchgeführt. Ein fertilitätserhaltendes operatives Vorgehen kann bei einseitig vorkommenden Tumoren im Stadium FIGO I gewählt werden (Gershenson 2005) (Le et al. 2016). Die Patientinnen müssen dann über ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs aufgeklärt werden (Ditto et al. 2015).

### 1.1.2.2. Operatives Vorgehen des späten Ovarialkarzinoms

Eingeschlossen in die Bezeichnung des späten Ovarialkarzinoms werden alle Tumore des Stadiums FIGO IIb bis IV.

Ist das Tumorstadium des Ovarialkarzinoms bereits fortgeschrittener, wird mit einer Primäroperation die makroskopisch vollständige Resektion angestrebt, da die vollständige Exstirpation aller sichtbaren Tumoranteile mit einer Verlängerung der Überlebenszeit assoziiert ist (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Du Andreas et al. 2009) (Chang et al. 2013) (Horowitz et al. 2015). Auch multiviszzerale Komplettresektionen sollten zum Einsatz kommen, sofern dadurch makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann, oder eine Obstruktion behoben werden kann. Kohortenstudien und Fallserien konnten eine Prognoseverbesserung aufweisen (Bristow et al. 2002).

Eine neoadjuvante Chemotherapie ist bei primär inoperablem Situs zu erwägen um im Anschluss an die Chemotherapie eine bestmögliche Tumorreduktion erzielen zu können. Eine Second-look-OP sollte nicht durchgeführt werden, da dies keinen Prognosevorteil erbringt. Die Second-look-OP zieht auch bei einem Nachweis von Tumorgewebe keine therapeutischen Konsequenzen nach sich, sodass es keine Indikation für diese gibt (Vergote et al. 2010) (van der Burg et al. 1995) (Qin et al. 2017) (Williams et al. 1997).

### 1.1.2.3. Operatives Vorgehen mit besonderer Rücksicht der Schwangerschaft

Obwohl es immer häufiger zu Diagnosen von Ovarialkarzinomen in der Schwangerschaft kommt, gibt es bisher keine standardisierte Therapie. Jeder Fall muss einzeln betrachtet und Therapieoptionen gegeneinander abgewogen werden. Schwangerschaftsabbrüche, vorzeitige Geburten, fertilitätserhaltende Operationen, adjuvante Therapien und neoadjuvante Therapien können im zweiten und dritten Trimester durchgeführt werden.

Ein operatives Vorgehen kann in allen drei Trimestern der Schwangerschaft erfolgen. Allerdings wurde bei chirurgischen Eingriffen im ersten Trimester ein Anstieg von Fehlgeburten verzeichnet (Basta et al. 2014), die wahrscheinlich nicht auf den operativen Eingriff an sich, sondern auf Hypoxie, Hypotonie, Hypothermie und/oder auf einen abnormalen Glukosemetabolismus zurückzuführen ist. Daher wird empfohlen den

chirurgischen Eingriff, wenn möglich, auf das zweite Trimester aufzuschieben (Basta et al. 2014). Die Anästhesie birgt keine erhöhten Risiken für Mutter und Kind (Duncan et al. 1986). Da starke Schmerzen Wehen auslösend sind und somit eine Frühgeburt verursachen können, sollte auf eine ausreichende postoperative Analgesie besonderen Wert gelegt werden. Frühgeburten sind häufige und ernste Komplikationen von Karzinomkrankungen in der Schwangerschaft. Von 215 Patientinnen, die mit einer Karzinomkrankung schwanger waren, kam es bei 71,7 % zu einer Frühgeburt, von denen 51,2 % neonatologisch betreut werden mussten. Es wird vermutet, dass die Frühgeburten vor allem iatrogen bedingt sind (van Calsteren et al. 2010).

Darüber hinaus sollte eine Thromboseprophylaxe verabreicht werden (Cohen-Kerem et al. 2005).

Bei chirurgischen Eingriffen im fortgeschrittenen Gestationsalter (zweites und drittes Trimester) ist die Therapie der Wahl eine vollständige Tumorresektion, auch wenn der Uterus in situ belassen werden muss (FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers 2003). Beachtet werden muss, dass eine uterine Manipulation so gut wie möglich vermieden wird, um keine vorzeitigen Kontraktionen auszulösen (Morice et al. 2012). Dies kann eine systematische Lymphonodektomie erschweren. Ist nur ein begrenztes operatives Vorgehen möglich, sollte eine neoadjuvante Chemotherapie bis zum Geburtstermin gewählt werden (Du Andreas et al. 2009). Zu beachten ist hierbei, dass drei Wochen vor dem Entbindungstermin kein Chemotherapiezyklus mehr erfolgen sollte, um das mütterliche und fetale Risiko für Sepsis und Hämorrhagie zu senken (Hummeida et al. 2015).

#### 1.1.2.4. Systemische Primärtherapie des frühen Ovarialkarzinoms

Eine adjuvante Chemotherapie ist bei Patientinnen im Stadium IA Grad 1 nach vollständigem operativem Staging nicht indiziert.

Eine ICON1- und ACTION-Studie konnte aufzeigen, dass Patientinnen im Stadium FIGO I-IIA, außer Stadium IA, Grad I, im Sinne eines verlängerten Gesamtüberlebens von einer platinhaltigen Chemotherapie profitieren (Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebensrate um 8%), ohne dass die wahrscheinlich eintretenden Nebenwirkungen der Chemotherapie diesen Vorteil mindern (Trimbos et al. 2003). Eingesetzt wird dafür Carboplatin als Monotherapie über sechs Zyklen. Es gibt Hinweise, dass Patientinnen im Stadium IA G2, IB G1/2 weniger von dieser Therapie, hinsichtlich des Gesamtüberlebens, profitieren

(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Winter-Roach et al. 2009).

Da eine Monotherapie weniger Nebenwirkungen birgt, als eine Kombinationstherapie und auch die bessere Wirksamkeit einer Kombinationstherapie nicht bewiesen wurde, sollte die Monotherapie der Kombinationstherapie vorgezogen werden. Aus demselben Grund sollte Carboplatin (AUC 5) anstelle von Cisplatin eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017).

#### 1.1.2.5. Systemische Primärtherapie des späten Ovarialkarzinoms

Im Anschluss an die Primäroperation sollte bei Ovarialkarzinomen des Stadiums IIB-IV eine Chemotherapie aus Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> über 3 h i. v. für insgesamt 6 Zyklen alle 3 Wochen erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017), (Ozols et al. 2003), (Du Bois et al. 2003), (Piccart et al. 2000). Die Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel ist gegenüber der taxanfreien Platintherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens überlegen (Kemp und Ledermann 2013). Erste Wahl bei Ovarialkarzinomen ist aufgrund der besseren Verträglichkeit Carboplatin. Bei der Behandlung mit Carboplatin kommt es seltener zu Übelkeit, Erbrechen und Neurotoxizität, als bei der Behandlung mit Cisplatin. (Lindel 2019) (Du Bois et al. 2003).

Bei Krebsleiden der Stadien IIIb-IV kann zusätzlich zur Chemotherapie Bevacizumab eingesetzt werden. Es kann zeitgleich zur Chemotherapie und als Erhaltungstherapie für bis zu 15 Monate das Überleben signifikant verlängern (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017), (Burger et al. 2011), (Perren et al. 2011).

Die zusätzliche Verabreichung oder eine Erhaltungstherapie mit Multikinase-Inhibitoren des VEGF wie Pazopanib oder Nintedanib können eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erreichen, sind aber derzeit (noch) nicht für diese Indikation zugelassen, da sie keinen Unterschied im Gesamtüberleben erzielen konnten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Du Bois et al. 2014) (Du Bois et al. 2016).

### 1.1.2.6. Systemische Primärtherapie mit besonderer Berücksichtigung der Schwangerschaft

Die in der Schwangerschaft auftretenden physiologischen Veränderungen führen zu einer veränderten Absorption von Medikamenten, sowie zu einer von der Norm abweichenden Verteilung und Clearance von Chemotherapeutika. Dies hat zur Folge, dass ihre Dosierungen weniger gut kalkuliert werden können (van Calsteren 2010). Hepatische Oxidation und renaler Blutfluss verlaufen beschleunigt, was die Plasmakonzentration vieler Arzneimittel senkt (van Kristel et al. 2010). Der insgesamt in der Schwangerschaft erhöhte Anteil an Körperwasser führt zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit, was zum einen zu einer erhöhten Halbwertszeit wasserlöslicher Therapeutika führt, und zum anderen die Peakkonzentration mindert (Redman 1984). Der mit der Schwangerschaft assoziierte Anstieg von Plasmaproteinen, wie plazentare Hormone und der Abfall der Albuminkonzentration, sowie Aszites und pleurale Flüssigkeit können die Eliminierung der Chemotherapeutika verzögern und somit ihre Toxizität erhöhen (Teresi et al. 1987). Zusammengefasst kann angenommen werden, dass die schwangerschaftsassozierten Veränderungen zu einer niedrigeren Exposition des Chemotherapeutikums führt (Amant et al. 2009). So konnte in einem Fall aufgezeigt werden, dass die Doxorubicinkonzentration und seine Gewebstoxizität während der Schwangerschaft niedriger war, als danach (Amant et al. 2009), (Van Calsteren K, Verbesselt R, Verhaeghe J, Paridaens R, Vergote J, de Hoon J, Amant F 2007). Obwohl es möglich erscheint, dass die Dosierungen der Standardtherapie zu einer reduzierten Effektivität bei Schwangeren führen können, gibt es bisher noch keine Hinweise dafür, sodass die Dosierung der Chemotherapeutika bei Schwangeren, denen von Nicht-Schwangeren gleicht (Amant et al. 2009).

Von einer Chemotherapie im ersten Trimester wird abgeraten, da diese mit einem signifikant erhöhtem Risiko für Aborte und angeborenen Fehlentwicklungen assoziiert ist (Wiebe und Sipila 1994), (Morice et al. 2012). Ebert et al. untersuchte 217 Fällen in denen schwangere Frauen zwischen 1983 und 1995 mit antineoplastischen Mitteln behandelt worden sind (Ebert et al. 1997), und dokumentierte in 18 Fällen angeborene Fehlformationen und in 15 Fällen Aborte. Die meisten der Patienten erhielten die Chemotherapie im ersten Trimester. Eine Literaturübersicht von Basta et al. (Basta et al. 2014) zeigt auf, dass 20 % der Kinder deren Mütter im ersten Trimester eine Chemotherapie erhalten hatten, Entwicklungsverzögerungen aufwiesen. 40 % von ihnen hatten ein zu niedriges Geburtsgewicht, 33 % waren panzytopenisch. Die untersuchten

malignen Erkrankungen umfassten Mammakarzinome, Zervixkarzinome, Hodgkin-Lymphome, Melanome und Schilddrüsenkarzinome. Vor allem Platinderivate scheinen Entwicklungsverzögerungen und Schwerhörigkeit zu bedingen, wenn die Behandlung im ersten Trimester erfolgt (Basta et al. 2014). Mehrere Studien haben aufgezeigt, dass Carboplatin potenziell embryotoxisch wirkt und mögliche Langzeitfolgen bedingen kann. Dazu gehören eine beeinträchtigte physische und neurologische Entwicklung, sowie ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen des Fetus (Hubalek et al. 2007). Allerdings konnten bei schwangeren Frauen keine negativen Effekte auf den Fetus nachgewiesen werden, die eine Behandlung mit Carboplatin während des zweiten oder dritten Trimesters erhalten haben (Loibl et al. 2012). Doll et al. schätzt das teratogene Risiko von Carboplatin im zweiten und dritten Semester auf 1,3 % ein, während er dem ersten Trimester ein 25% iges Risiko zuschreibt. Auch gibt es keine überzeugenden Belege, dass eine Kombinationstherapie mit Carboplatin und Cyclophosphamiden einen synergetisch schädigenden Effekt auf den Fetus hat. Die Kombinationstherapie gilt als gut verträglich, ohne toxisch auf den Fetus zu wirken (Hummeida et al. 2015), (Loibl et al. 2012), (Sood et al. 2001). Mir et al. fasste die Ergebnisse von platinhaltigen Therapien während einer Schwangerschaft von 1977 bis 2008 zusammen (Mir et al. 2008). Von den 43 Fällen erhielten 36 Cisplatin, 6 Carboplatin und ein Fall erhielt beides. 28 der 43 Patientinnen waren an einem Ovarialkarzinom erkrankt, von denen 22 mit Cisplatin behandelt worden sind. In drei Fällen kam es zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung und zur Frühgeburt. Bei drei weiteren traten Oligohydramnion, bzw. Polyhydramnion auf. Drei Fälle hatten akuten respiratorischen Stress, zwei Anämie, und jeweils einen Fall gab es zu Mikrophthalmus, Leukopenie, Panzytopenie und Schwerhörigkeit. Nur zwei der 36 Patientinnen erhielten Cisplatin bereits im ersten Trimester. Carboplatin erhielten sechs Patientinnen, keine davon bereits im ersten Trimester. Drei von ihnen als Monotherapie, drei weitere in Kombination mit Paclitaxel und eine weitere in Kombination mit Cyclophosphamiden. Es konnten keine Malformationen oder andere fetale Schäden beobachtet werden, bei einem mittleren Follow-up von 13,5 Monaten. Basierend auf diesen Daten wird die Verwendung von Carboplatin gegenüber Cisplatin bei schwangeren Frauen mit einem Ovarialkarzinom bevorzugt (Amant et al. 2009).

Die Datenlage für eine Behandlung mit Taxanen während der Schwangerschaft ist limitierter, als die der Platinderivate und resultiert in den meisten Fällen aus Mammakarzinomen (Sibylle et al. 2005). Obwohl Taxane hämatotoxisch wirken (Sood et al. 2001), konnten bisher keine fetalen Auffälligkeiten beobachtet werden, was u.a. daran

liegen könnte, dass bei ihnen eine geringe Plazentagängigkeit vermutet wird (Serkies et al. 2011). Obwohl es keine Langzeituntersuchungen von den Wirkungen der Taxane auf den Fetus gibt, werden die Nebenwirkungen von Carboplatin und Paclitaxel für Mutter und Kind als tolerierbar eingeschätzt, sodass eine Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom während der Schwangerschaft gewählt werden kann (Ferrandina et al. 2005), (Serkies et al. 2011), (Grimm et al. 2014).

Für das immer häufiger eingesetzte Bevacizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), gibt es noch keine evidenzbasierten Erfahrungen über seinen Einsatz bei schwangeren Frauen mit Ovarialkarzinom (Azim Jr et al. 2010). Angiogenese ist ein sehr entscheidender Faktor während der Embryogenese (Ferrara et al. 1996), (Demir et al. 2007). Es hat sich gezeigt, dass der VEGF-Rezeptor 2 entscheidend auf das Corpus luteum wirkt, welches für die Frühschwangerschaft essentiell ist. Zusätzlich nimmt VEGF eine Schlüsselrolle in der Produktion und Reabsorption des Fruchtwassers ein. Daher wird von der Behandlung mit Bevacizumab bei schwangeren Frauen mit Ovarialkarzinom abgeraten (Grimm et al. 2014).

#### 1.1.2.7. Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

Grundlegend für die Therapie ist die Entscheidung, ob die Chemotherapie Platin enthält, oder nicht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017). Ist das Rezidiv platin sensitiv wird eine Verlängerung des progressionsfreien, sowie des Gesamtüberlebens angestrebt. Bei platinresistenten Rezidiven ist das primäre Ziel die Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017).

Tritt ein platinresistentes Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der Primärtherapie auf, sollte eine platinhaltige Monochemotherapie begonnen werden. Mittel der Wahl sollten hier Topotecan und pegyliertes liposomales Doxorubicin sein (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Gordon et al. 2001).

Bei Patientinnen mit platin sensitivem Ovarialkarzinomrezidiv sollte eine platinhaltige Kombinationstherapie eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017). Folgende Kombinationen können in Betracht gezogen werden (Aghajanian et al. 2012), (Aghajanian et al. 2015), (Coleman et al. 2017):

- Carboplatin/ Gemcitabin/ Bevacizumab (bei Patientinnen mit erstem Rezidiv und ohne vorherige VEGF gerichtete Therapie)
- Carboplatin/ pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Carboplatin/ Paclitaxel
- Carboplatin/ Gemcitabin

Die operative Rezidivtherapie mit anschließender Systemtherapie eignet sich nur für Patientinnen, die ein platin sensitives Rezidiv aufweisen und bei denen im Rahmen der Rezidivoperation Tumorfreiheit erreichbar scheint. Günstige Prognosefaktoren um Tumorfreiheit zu erreichen sind Tumorfreiheit nach Primäroperation, ein guter Allgemeinzustand und fehlende Aszites (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Harter et al. 2011).

Ist eine BRCA1/ 2 Mutation bei Rezidiv eines high grade serösen Ovarialkarzinoms vorhanden, kann eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor wie Olaparib erwogen werden, wenn bereits auf eine vorherige platinhaltige Therapie angesprochen wurde (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017), (Ledermann et al. 2014), (Ledermann et al. 2012).

#### 1.1.2.8. Therapie der Borderlinetumore

Es wird zwischen serösen und muzinösen Borderlinetumoren unterschieden. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist, dass seröse Borderlinetumore sicher von invasiven serösen low-grade Karzinomen abgegrenzt werden. Bei muzinösen Borderlinetumoren muss die Möglichkeit bedacht werden, dass es sich hierbei auch um eine Ovarialmetastase eines extra-ovariellen Adenokarzinoms (v. a. im Magendarmtrakt, Pankreas, Gallenwegen) handeln kann (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017).

#### ***Operative und systemische Therapie des Borderlinetumors***

Ziel der operativen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors. Bei abgeschlossener Familienplanung ist es obligat ein komplettes operatives Staging

durchzuführen. Hierfür wird eine beidseitige Adnexektirpation, eine zytologische Aufarbeitung, multiple Biopsien, sowie die Resektion aller suspekten Bereiche und eine Omentektomie durchgeführt, da ein Upstaging des vermeintlichen FIGO-Stadiums I bei 6-50 % vorkommt, und dies einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017) (Ødegaard et al. 2007), (Camatte et al. 2004). Bei bestehendem Kinderwunsch kann eine fertilitätserhaltende Vorgehensweise gewählt werden, die aber ein erhöhtes Rezidivrisiko birgt (Morice et al. 2011).

Bisher konnte weder durch eine adjuvante Chemotherapie, noch durch eine adjuvante Radiotherapie eine Verbesserung der Prognose aufgezeigt werden, sodass es für diese keine Indikation gibt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF 2017).

## 1.2. Zervixkarzinom

Am Zervixkarzinom erkranken ca. 11/100.000 Frauen/Jahr, bei einer zweigipfeligen Diagnosestellung um das 35.-40. Lebensjahr, und dem 60.-70. Lebensjahr (Abdolmaleki und Sohrabi 2018). Voraussetzung hierfür ist eine chronische Infektion mit den Hochrisiko-Typen des Humanen Papilloma Virus, zu denen besonders die HPV-Subtypen 16 und 18 gehören, die 70 % aller Zervixkarzinome ausmachen (Adams et al. 2014). Einen nahezu 100 %-igen Schutz vor dem Zervixkarzinom bieten die Totimpfstoffe Gardasil® und Cervarix®, die lediglich eine leere Virushülle, jedoch keine onkogenen HPV-DNA-Viren aufweisen (Damm et al. 2017). Da die Impfung nicht gegen jene Subtypen effektiv ist, mit denen zur Zeit der Impfung eine Infektion besteht, wird empfohlen die HPV-Impfung vor Beginn der sexuellen Aktivität durchzuführen.

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms erfolgt über Zellabstrich und Kolposkopie. Zervikale Zytologiebefunde werden in der Bethesda-Klassifikation eingeordnet und liefern eine Verdachtsdiagnose. Ab dem 30. Lebensjahr kann als Screeningverfahren ein HPV-Hochrisiko-Test durchgeführt werden, der eine deutlich höhere Sensitivität, als die Zytologie aufweist (Bosch et al. 2007).

Die Diagnose erfolgt über klinische Präsentation und histologischer Aufarbeitung. Zu den Symptomen des Zervixkarzinoms gehören Kontaktblutungen, oft postkoital, bzw. Metrorrhagien oder Blutungen in der Postmenopause. Auch bräunlich, blutiger Fluor, sowie Dysurie und Pollakisurie durch Harnwegsinfekte kommen vor. Ferner kommen Schmerzen im Beckenbereich, Lumbalgien, Obstipation, Schwellung der Extremitäten und

Metastasen bedingte Symptome vor. Histologisch können die in Tabelle 2 aufgeführten Typen diagnostiziert werden.

*Tabelle 2: Histologische Diagnosen der Zervix (Petru et al. 2005)*

<b>Histologischer Typ</b>	<b>Häufigkeit, Anmerkung</b>
CIN I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leichte Dysplasie</li> <li>• Spontane Rückbildung in ca. 80 %</li> <li>• Kontrolle in 3-6 Monaten</li> </ul>
CIN II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelgradige Dysplasie</li> <li>• Spontane Rückbildung in ca. 40 %</li> <li>• Kontrolle in 3-6 Monaten</li> </ul>
CIN III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochgradige Dysplasie</li> <li>• Spontane Rückbildung in ca. 20 %</li> </ul>
Mikroinvasives Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine klinische Diagnose, oft in der Tiefe des Zervikalkanals lokalisiert</li> <li>• Mikroskopische Diagnose auf der Basis der Histologie</li> </ul>
Plattenepithelkarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 % aller Zervixkarzinome ((nicht)-/verhornend)</li> <li>• Wichtigste Sonderform ist das verruköse Karzinom</li> </ul>
Adenokarzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunehmende Häufigkeit</li> <li>• 12-15 % aller Zervixkarzinome</li> <li>• Prognose in einigen Studien ungünstiger, als jene beim Plattenepithelkarzinom</li> <li>• Sonderformen v.a.: villoglanduläres Karzinom (günstige Verlaufsform)</li> <li>• Klarzelliges Karzinom: keine schlechtere Prognose als andere Adenokarzinome</li> <li>• Seröse Karzinome: &lt;1 % aller Zervixkarzinome mit ungünstiger Prognose</li> <li>• Adenoma malignum: &lt;1 % aller Zervixkarzinome mit ungünstiger Prognose</li> </ul>
Adenosquamöses Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca. 3 % aller Zervixkarzinome</li> </ul>

Neuroendokrines, kleinzelliges Karzinom	<ul style="list-style-type: none"> <li>In 0,5 %, besonders ungünstige Prognose, frühe Entwicklung von Fernmetastasen. Prognostisch relevant scheint v.a. das FIGO-Stadium zu sein.</li> </ul>
Melanom	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sehr selten. Eine radikale Hysterektomie mit freiem Resektionsrand ist Therapie der Wahl</li> </ul>
Metastasen anderer Malignome	<ul style="list-style-type: none"> <li>v.a. Endometrium, Mamma, Harnblase, Magen</li> </ul>

### 1.2.1. Staging des Zervixkarzinoms

Das Staging des Zervixkarzinoms erfolgt klinisch. Die Grundlage dafür bietet der gynäkologische vaginale und rektale Tastbefund, sowie die Spekulumuntersuchung. Die histologische Aufarbeitung erfolgt mittels Biopsie bzw. Zervikalkanalkürettage. Die Ausdehnung des Tumors in der Vagina wird durch die Kolposkopie genau ermittelt und durch Biopsien bestätigt. Die FIGO-Stadieneinteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

*Tabelle 3: FIGO-Stadieneinteilung der Zervixkarzinome (Horn et al. 2009)*

<b>FIGO</b>	<b>Kriterien</b>
I	Zervixkarzinom begrenzt auf den Gebärmutterhals
Ia	Nur mikroskopisch sichtbar, Stromainvasion bis einschließlich 5 mm (unter 7 mm horizontale Ausdehnung)
Ia1	Nur mikroskopisch sichtbar, Stromainvasion bis einschließlich 3 mm (unter 7 mm horizontale Ausdehnung)
Ia2	Nur mikroskopisch sichtbar, Stromainvasion mehr als 3 bis einschließlich 5 mm (unter 7 mm horizontale Ausdehnung), sogenanntes Mikrokarzinom
Ib	Klinisch erkennbare Läsionen, begrenzt auf die Cervix uteri oder subklinische Läsionen mit größeren Maßen als Stadium IA
Ib1	Klinisch erkennbare Läsionen, $\leq 4$ cm
Ib2	Klinisch erkennbare Läsionen, $> 4$ cm
II	Zervixkarzinom, welches die Gebärmuttergrenze überschritten hat, aber weder die Beckenwand noch das untere Drittel der Vagina erreicht
IIa	Ohne Infiltration des Parametriums

IIa1	Ohne Infiltration des Parametriums, $\leq 4$ cm
IIa2	Ohne Infiltration des Parametriums, $> 4$ cm
IIb	Mit Befall des Parametriums
III	Befall des unteren Drittels der Vagina und/oder der Beckenwand und/oder Nierenstauung und/oder Nierenausfall
IIIa	Befall des unteren Drittels der Vagina, kein Befall der Beckenwand
IIIb	Befall der Beckenwand und/oder Hydronephrose oder Nierenausfall
IV	Befall der Blase, des Enddarmes, Fernmetastasierung

### 1.2.2. Therapie des Zervixkarzinoms

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt in Abhängigkeit des histologischen Tumorstadiums, welches durch operatives Staging und interventionelle Diagnostik gesichert wird.

#### 1.2.2.1. Therapie der Frühstadien ( $\leq$ FIGO-Stadium IIA)

In den Frühstadien sollte primär die operative Therapie erfolgen. Im Stadium IA1 mit bis zu einem Risikofaktor können folgende Operationen gewählt werden:

- Hysterektomie nach abgeschlossener Familienplanung
- Konisation mit Zervixkürettage bei Kinderwunsch
- Trachelektomie mit prophylaktischer Cerclage oder Wiederholung der Zervixkürettage bei positiven Rändern im Konisat

Eine Radio(chemo)therapie und Lymphonodektomie ist nicht indiziert.

Liegen im Stadium IA1 mindestens zwei Risikofaktoren (z. B. Lymphgefäßinfiltration (L1), nachgewiesene Tumorzellen im Venenlumen oder Tumorinfiltration in die Gefäßwand (V1), Grading 3 der Tumorzellen (G3)) vor und im Stadium IA2 bis zu einem Risikofaktor, sollte wie folgt therapiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014):

- Hysterektomie (ggf. mit beidseitiger Adnexektomie) bei abgeschlossener Familienplanung und negativen pelvinalen Lymphknoten

- Konisation mit Zervixkürettage oder radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Cerclage bei Kinderwunsch und histologisch negativen Lymphknoten
- Paraaortale Lymphonodektomie bei tumorbefallenen Sentinellymphknoten
- Ovariopexie, um die intrinsischen Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen zu erhalten
- Operative Entfernung von tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten vor einer Radiochemotherapie
- Sekundäre Hysterektomie nach erfolgter Schwangerschaft und bei HPV-Persistenz

Sind mehrere Risikofaktoren bekannt (z.B. L1, V1, G3), oder sind pelvine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen worden, wird eine Radiochemotherapie empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014). Unter Radiochemotherapie wird die Verabreichung von Cisplatin als Radiosensitizer verstanden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014). Sie wird bereits ab dem Stadium IIb empfohlen und gilt ab Stadium III als Goldstandard.

#### 1.2.2.2. Therapie der FIGO-Stadien IB1 und IIA1

Die Therapie umfasst ein operatives und radio(chemo)therapeutisches Vorgehen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014):

- bei negativen pelvinen Lymphknotenbefund, nach operativem Staging:
  - radikale Hysterektomie mit Resektion der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand und Resektion im Gesunden (Piver II)
  - mit tumorfreiem Resektionsrand der Scheidenmanschette (IIA1).
- bei bestehendem Kinderwunsch und Tumoren von weniger als 2 cm Durchmesser und ohne Risikofaktoren:
  - operatives Staging und
  - radikale Trachelektomie mit prophylaktischer Cerclage.
- Bei bereits abgeschlossener Familienplanung:
  - sekundäre Hysterektomie.
- bei bestehenden pelvinen Lymphknotenmetastasen:
  - zusätzlich paraaortale Lymphonodektomie.
- bei Patientinnen in der Postmenopause:

- bilaterale Adnexektomie
- bei Patientinnen in der Prämenopause:
  - Ovariopexie, um die intrinsische Ovarialfunktion zu erhalten
- bei Patientinnen mit tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
  - operative Entfernung dieser, mit nachfolgender einer Radiochemotherapie.

Eine Indikation für eine Radiochemotherapie besteht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014):

- wenn Lymphknotenmetastasen pelvin und/oder paraaortal histologisch nachgewiesen wurden, oder wenn mehreren Risikofaktoren bestehen.
- ab Stadium IIB (bzw. im Rahmen individueller Entscheidung auch in früheren Tumorstadien).

#### 1.2.2.3. Therapie der FIGO-Stadien IB2, IIA2 und IIB

Für die operative Therapie gibt es folgende Möglichkeiten (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014):

- bei negativen pelvinen Lymphknotenbefund nach Operativem Staging:
  - radikale Hysterektomie, eventuell mit bilateraler Adnexektomie, Typ Piver III
  - anstreben eines tumorfreiem Resektionsrandes der Scheidenmanschette.
- bei Vorhandensein pelviner Lymphknotenmetastasen:
  - zusätzliche Durchführung einer paraaortalen Lymphonodektomie (Operatives Staging).
- Bei Patientinnen mit tumorbefallenen pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten:
  - operative Entfernung dieser mit nachfolgender Radiochemotherapie.
- bei Scheidenbefall:
  - Kolpektomie mit Anstreben eines tumorfreien Resektionsrandes
- bei Patientinnen in der Postmenopause:
  - bilaterale Adnexektomie
- bei Patientinnen in der Prämenopause mit Adenokarzinom:

- bilateraler Adnexektomie
- bei Patientinnen in der Prämenopause mit Vorhandensein eines Plattenepithelkarzinoms:
  - vor der Therapie durchgeführte Ovariopexie, um die intrinsische Ovarialfunktion zu erhalten. Ovariopexie sollte vor einer geplanten Radiochemotherapie durchgeführt werden, als auch während der OP bei notwendiger adjuvanter Therapie.

Eine Radiochemotherapie ist indiziert (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014):

- wenn pelvine und/oder paraaortale Lymphknotenmetastasen mit histologischer Aufarbeitung nachgewiesen wurden, oder wenn mehrere Risikofaktoren bestehen.
- bei Inoperabilität oder Wunsch der Patientin.
- ab Stadium IIB

#### 1.2.2.4. Therapie des FIGO-Stadiums III

Es erfolgt ein operatives Staging oder eine interventionelle Abklärung. Sind die pelvinen und/ oder paraaortalen Lymphknoten tumorbefallen, werden diese operativ entfernt. Darauf folgt eine Radiochemotherapie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2014).

#### 1.2.2.5. Therapie des FIGO-Stadiums IV

Im Stadium IVA kann in wenigen Fällen eine primäre Exenteration durchgeführt werden. Die bevorzugte Therapie ist die Radiochemotherapie. Im Stadium IVB erfolgt eine symptomorientierte Therapie mit palliativ medizinischer Frühintervention, die auf eine verbesserte Lebensqualität, Symptomkontrolle und Lebensverlängerung abzielt.

#### 1.2.3. Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft

Die Therapie des Cervixkarzinoms in der Schwangerschaft folgt den Therapierichtlinien von nicht-schwangeren Patientinnen und hängt stark vom Tumorstadium bei Erstdiagnose, Gestationsalter, Lymphknotenbefall, histologischem Subtyp und der Entscheidung der

Patientin die Schwangerschaft fortzuführen ab (Han et al. 2013), (Morice et al. 2012), (Amant et al. 2014a). Bei Patientinnen, die sich für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden, ist die Therapie und Prognose gleich, wie die der nicht-schwangeren (Han et al. 2013). Im frühen Gestationsalter (vor der 20. SSW) kann die Hysterektomie mit dem sich im Uterus verbleibenden Fetus durchgeführt werden (Han et al. 2013).

Eine Strahlentherapie im Brust- und Bauchbereich ist aufgrund der potentiell schädlichen Wirkung auf den Fetus kontraindiziert. Therapeutische Strahlendosen können zu mentaler Retardierung, Mikrophthalmus, Mikrozephalie, Katarakt, skelettalen Anomalien und zum Tod des Fetus führen (Amant et al. 2014b). Sie ist daher kontraindiziert bei schwangeren Patientinnen.

Die Möglichkeit einer aufgeschobenen Behandlung kann bei Patientinnen mit einem Gestationsalter vor der 20. SSW und dem FIGO-Stadium IA1 in Betracht gezogen werden. Studien konnten aufzeigen, dass eine um 3-32 Wochen aufgeschobene Therapie die gleiche Mortalität und Rezidivwahrscheinlichkeit aufweist, wie bei den Patientinnen, die unmittelbar nach Diagnosestellung behandelt wurden sind (Han et al. 2013; Morice et al. 2012; Karam et al. 2007; Amant et al. 2014a).

Entsprechend der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) werden die Patientinnen für das therapeutische Management entsprechend ihres Gestationsalter (< 22-25. SSW, bzw. > 22-25. SSW) eingeteilt (Amant et al. 2014a).

#### 1.2.3.1. Therapeutisches Management der Gruppe I (< 22-25. SSW)

Es erfolgt zu Beginn eine Beurteilung des Lymphknotenbefalls. Die ESGO empfiehlt eine pelvine und paraaortale Lymphknotendissektion ab einer Tumorgröße von  $\geq 4$  cm (Amant et al. 2014a). Für das FIGO-Stadium IA1 wird eine Konisation zwischen der 12-20 SSW empfohlen. Für Patientinnen mit dem FIGO-Stadium IA2 und IB1, deren Risiko einer parametranen Beteiligung unter 1 % liegt und deren Tumorgröße 2 cm nicht überschreitet, wird eine Trachelektomie empfohlen, die abdominal oder vaginal durchgeführt werden kann (Rob et al. 2011; Schmeler et al. 2011). Ungar et al. berichtete von fünf Fällen, bei denen zwischen der 7. und 18. SSW eine radikale abdominelle Trachelektomie durchgeführt wurde. Drei der fünf Fälle endeten in einer Fehlgeburt (Ungár et al. 2006). Bisher gibt es acht berichtete Fälle einer vaginalen radikalen Trachelektomie (van de

Neuwenhof et al. 2008; Iwami et al. 2011; Sioutas et al. 2011; Ferrioli et al. 2012; Bravo et al. 2014; Kolomainen et al. 2013), von denen sich alle im FIGO-Stadium IB1 befanden. Das Risiko einer Frühgeburt betrug 20 %; die Entbindungen fanden zwischen der 26. und 37. SSW statt (Kolomainen et al. 2013). Verglichen mit der radikalen vaginalen Trachelektomie kam es bei der radikalen abdominellen Trachelektomie zu einer höheren Rate von Fehlgeburten. Erklärt werden kann dies durch die höhere uterine Beeinflussung und der reduzierten uterinen Durchblutung, durch das Abklemmen der Uterusarterie bei der radikalen abdominellen Trachelektomie (Kolomainen et al. 2013).

Die einfache Trachelektomie, bei der die Zervix 1 cm oberhalb der Tumorgrenze exzidiert wird, ist ein weniger komplikationsreiches Verfahren, das weniger häufig als die radikale Trachelektomie zu Aborten führt. Aus diesem Grund liegt die Empfehlung bei der einfachen Trachelektomie (Rob et al. 2011).

Bei schwangeren Patientinnen bei denen die Tumorgöße 2 cm überschreitet und die sich im FIGO-Stadium IB1 oder höher befinden, ist die Therapie der Wahl die neoadjuvante Chemotherapie (NAC), um die Tumorprogression zu verhindern und gleichzeitig die fetale Entwicklung zu gewährleisten. Bei nicht-schwangeren Patientinnen ist die effektivste NAC eine Kombination aus Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin. Aufgrund des nephrotoxischen Effekts beim Fötus wird bei schwangeren Patientinnen auf Ifosfamid verzichtet (Gungorduk et al. 2016). Laut Han et al. ist Cisplatin, ggf. in Kombination mit Paclitaxel, eine geeignete Therapie für das erste Schwangerschaftstrimester (Han et al. 2013) und kann entweder 25-50 mg/m<sup>2</sup> jede Woche oder 50-100 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen in sechs Zyklen dosiert werden. Empfohlen wird eine Cisplatingabe, mit oder ohne Paclitaxel, alle 3 Wochen. In einem Bericht von Amant et al. betrug die Ansprechrate bei 50 Patientinnen nahezu 90 % (Amant et al. 2014a). Das mittlere Gestationsalter betrug 19,2 Wochen; die platinbasierte Therapie wurde alle 3 Wochen bis zur 33,2 Woche verabreicht. Das teratogene Risiko der NAC während des ersten Trimesters wird auf 7,5 - 25 % eingeschätzt (Weisz et al. 2001) und beinhaltet Wachstumsretardierungen im zweiten und dritten Trimester, intrauterine Fruchttode, niedrige Geburtsgewichte und Frühgeburten (Islam et al. 2012).

In einem Bericht von Zagouri et al. wurden 48 Patientinnen, die an einem Zervixkarzinom erkrankt waren mit einem Platinderivat behandelt (Zagouri et al. 2013). Bei 93,5 % wurden Frühstadien, bei 6,5 % Spätstadien diagnostiziert. Das durchschnittliche Gestationsalter bei Diagnosestellung lag bei 23,9 Wochen. Bei 61,7 % wurde Cisplatin als Monotherapie verabreicht. In den übrigen Fällen kam eine Kombination von Cisplatin mit + Bleomycin

(2,1 %), + 5-Fluoruracil (2,1 %), + Paclitaxel (12,8 %), + Vincristin (17 %), + Vincristin + Bleomycin (4,3 %) oder + Carboplatin + Paclitaxel (bei einer Patientin) zum Einsatz. Bei der Geburt galten 67,4 % der 48 Neugeborenen (ein Abort, eine Zwillingschwangerschaft) als gesund. Bei den restlichen Neugeborenen kamen ein erhöhter Serumkreatininspiegel, Anämie, Hypoglykämie, supraventrikuläre Tachykardie, Hypotonie, intraventrikuläre Hämorrhagie und Atemnotsyndrom vor. Nach einer Langzeitbeobachtung galten 100 % der Kinder als gesund.

Patientinnen, die Lymphknoten-positiv sind und die Schwangerschaft fortsetzen möchten, sollten über die schlechte Prognose der Behandlung aufgeklärt werden. Hier ist NAC und die Planung einer frühen Geburt die Therapie der Wahl (Gungorduk et al. 2016; Peccatori et al. 2013).

#### 1.2.3.2. Therapeutisches Management der Gruppe II (> 22-25 SSW)

Auch im späteren Gestationsalter ist das therapeutische Management bestimmt durch das FIGO-Stadium bei Diagnosestellung (Amant et al. 2014a). Im FIGO-Stadium IA und IB1 mit einer Tumorgöße von < 2cm ist ein Aufschieben der endgültigen Behandlung bis nach der Entbindung möglich (Karam et al. 2007). In einer Studie von 98 Patientinnen mit Stadium I- und II- Karzinomen, wurde die Therapie zwischen 3 und 40 Wochen aufgeschoben, um eine fetale Reifung zu gewährleisten. 96% der Patientinnen waren ohne Rezidiv am Leben.

Bei Patientinnen mit einem FIGO-Stadium >IB1, die ihre Schwangerschaft fortsetzen möchten, ist die neoadjuvante Chemotherapie die Therapie der ersten Wahl. Das Ziel ist dann das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, bzw. zu verlangsamen, anstatt eine Kuration anzustreben (Karam et al. 2007). Lymphadenektomie nach der 20. SSW ist aufgrund chirurgischer Komplikationen weniger gut durchführbar.

#### 1.2.4. Zeitpunkt und Modus der Geburt

Obwohl der optimale Zeitpunkt der Entbindung ab der vollendeten 37. SSW gegeben ist, sollte der Entbindungszeitpunkt und der Entbindungsmodus individuell aufgrund der Erkrankung gewählt werden. Eine Sectio caesarea (SC) ist bei alleinigem Vorliegen einer abnormalen zervikalen Zytologie nicht indiziert (Yang 2012). Schwangere Patientinnen im

FIGO-Stadium IA1 oder IA2 können vaginal entbunden werden, während Schwangeren ab dem FIGO-Stadium IB1 und höher eine SC empfohlen wird (Yang 2012; Amant et al. 2014a). Die vaginale Entbindung bei einer fortgeschrittenen Zervixkarzinomerkrankung kann das Risiko einer lymphatischen Streuung, einer Infektion, eines Dammrisses oder einer Dammschnitt-assoziierten Metastasierung erhöhen. In einer Studie von Sood et al. war die Rezidivrate bei vaginalen Entbindungen höher, als die bei CS (Sood et al. 2000). Die vaginale Entbindung sollte v.a. bei Patientinnen mit Knochenmetastasen oder Metastasen im zentralen Nervensystem vermieden werden, da während der vaginalen Entbindung die Knochen brechen können, bzw. der intrakranielle Druck ansteigen kann (Amant et al. 2014a).

Obwohl eine Metastasierung in die Plazenta selten ist, sollte diese nach der Entbindung makroskopisch und histopathologisch untersucht werden (Can et al. 2013).

### 1.3. Vulvakarzinom

Mit 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen pro Jahr gehört das Vulvakarzinom zu den seltenen Karzinomen. Das Auftreten von Neuerkrankungen hat in den letzten 10 Jahren bei jüngeren Frauen vor dem 50. Lebensjahr deutlich zugenommen (Joura et al. 2000), wie aus den Daten einer deutschen Universitätsklinik hervorgeht (Hampl et al. 2008). Die Zunahme der Diagnosen der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN) und der des invasiven Vulvakarzinoms gehen auf die steigende Rate an Infektionen mit den Hochrisiko-HPV-Stämmen 16 und 18 zurück. 70 - 80 % aller VIN weisen eine Infektion mit den HPV-Stämmen 16 und 18 auf (Insinga et al. 2008).

Bis zu 90 % der Vulvakarzinome sind Plattenepithelkarzinome, die in zwei Typen unterschieden werden. Der nicht mit einer HPV-Infektion assoziierte keratinisierte, einfache Typ, der häufiger bei älteren Frauen vorkommt und mit vulvären Dystrophien, wie dem Lichen sclerosus assoziiert ist, und der warzige, bowenoide Typ, der häufig mit HPV 16, 18 und 33 assoziiert ist, und überwiegend bei jüngeren Frauen diagnostiziert wird (Meffert et al. 1995). Deutlich seltener kommen Adenokarzinome, Melanome, Basalzellkarzinome und Karzinome der Bartholinischen Drüse auf.

Symptomatisch zeigen sich alle histologischen Vulvakarzinomtypen ähnlich. Häufig wird über Juckreiz geklagt, v.a. dann, wenn zeitgleich eine Lichen sclerosus oder eine vulväre

Dystrophie bestehen. Weitere Symptome können vergrößerte pelvine Lymphknoten, Blutungen, Dysurie, Sekretion und Schmerzen sein (Ghurani und Penalver 2001). Bei kleineren Läsionen sind die meisten Patientinnen asymptomatisch. Die Vulva zeigt bei Inspektion ein meist papilläres Wachstum, das teilweise exophytische oder exulzierende Tumoreale im Bereich der großen Labien aufweist. Seltener findet sich dieses Wachstumsmuster an den kleinen Labien, der Klitoris, dem Mons pubis und dem Perineum (Schauer und Zeimet 2019). Zusätzlich finden sich bei 20 - 25% der betroffenen Patientinnen eine intraepitheliale Läsion der Zervix uteri. Bei suspekten Befunden der äußeren Genitale sollte immer eine histologische Abklärung erfolgen.

Plattenepithelkarzinome der Vulva greifen durch kontinuierliches Wachstum auf benachbarte Organstrukturen wie Klitoris, Anus, Vagina und Urethra über (Reinhaller und Leodolter 2008). In die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten metastasiert das Vulvakarzinom am häufigsten. Ferner finden sich Metastasen in den inguinofemorale Lymphknoten unterhalb der Fascia cribriformis und in den pelvinalen Lymphknoten (Breckwoldt et al. 2008).

### 1.3.1. Staging des Vulvakarzinoms

Das Staging des Vulvakarzinoms hat die Evaluierung der optimalen Therapie und der wichtigsten Prognosefaktoren zum Ziel. Dafür werden die Tumorgöße, die Invasionstiefe, der Befall der regionalen Lymphknoten und das Vorliegen von Fernmetastasen detektiert. Es erfolgt entsprechend der FIGO- und der TNM-Klassifikation (Tab. 4). Für die Stadieneinteilung und damit auch für die weitere Therapieplanung und Prognose sind die Bestimmung der Invasionstiefe und der inguinale Lymphknotenbefall maßgeblich.

Tabelle 4: Staging des Vulvakarzinoms (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie 2009)

<b>FIGO</b>	<b>UICC</b>	<b>Tumorausbreitung</b>
<b>0</b>	<b>Tis</b>	Carcinoma in situ
<b>I</b>	<b>T1</b>	Tumor ist auf die Vulva und den Damm beschränkt, der Durchmesser ist unter 2cm, Lymphknotenmetastasen sind nicht vorhanden (T1N0)
IA	T1a	Invasion des Stromas $\leq 1,0$ mm
IB	T1b	Invasionstiefe $>1,0$ mm
<b>II</b>	<b>T2</b>	Tumor ist auf die Vulva und den Damm begrenzt, größer als 2 cm, Lymphknotenmetastasen sind nicht vorhanden (T2N0)
<b>III</b>	<b>T3</b>	Tumor aller Größen mit Ausdehnung auf Anus, Vagina, Urethra oder
	T3 N0	mit einseitigen Lymphknotenmetastasen
	T1-3 N1	
<b>IV</b>	<b>T4</b>	Tumor infiltriert die proximale Urethra, die Blasen- oder Rektummukosa oder den Beckenknochen
IVA	T4 N0-2 M0	Lokal Ausbreitung oder
	T1-3 N2 M0	beidseitige Lymphknotenmetastasen
IVB	T1-4 N0-2 M1	Fernmetastasen, sowie pelvine Lymphknotenmetastasen vorhanden
	N0	Keine Tumorabsiedelung in Lymphknoten
	N1	(Unilaterale) Leistenlymphknoten nicht befallen
	N2	Bilaterale Tumorabsiedelung in die Leistenlymphknoten
	M1	Fernmetastasen vorhanden

### 1.3.2. Therapie des Vulvakarzinoms

Die Therapie des Vulvakarzinoms basiert primär auf der chirurgischen Exstirpation des lokalen Tumors, sowie der chirurgischen Evaluierung der inguinofemorale Lymphknoten. Das gezielte therapeutische Management richtet sich v.a. nach dem FIGO-Stadium bei Diagnosestellung.

#### 1.3.2.1. Therapie des mikroinvasiven Vulvakarzinoms (FIGO IA/pT1a)

Die Therapie der Wahl bei einer Invasionstiefe von  $\leq 1\text{mm}$  und einer Tumorgöße von  $< 2\text{cm}$  ist die vollständige Exstirpation des Tumors mit einem 10 mm breiten Sicherheitsabstand. Eine inguinofemorale Lymphknotenektomie wird nicht durchgeführt (Faught et al. 2006).

#### 1.3.2.2. Therapie der Frühstadien des Vulvakarzinoms (FIGO Ib und 2, pT1b und 2)

Die Therapie der Wahl ist eine radikale Exzision mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 10 mm. Zusätzlich wird eine inguinofemorale Lymphadenektomie durchgeführt, die in allen Stadien mit Ausnahme des Stadiums Ia indiziert ist. Das Stadium Ib kann bei einer lateralen Lokalisation ( $> 1\text{cm}$  von der Mittellinie) des Tumors mit einer unilateralen inguinofemorale Lymphadenektomie therapiert werden. Liegen palpatorisch vergrößerte Lymphknoten oder Lymphknotenmetastasen vor, oder auch das Stadium II, so ist eine bilaterale Lymphadenektomie indiziert.

Bei fehlenden Lymphknotenmetastasen, aber dem Vorliegen von Hochrisiko-Kriterien (Tumorgöße  $> 4\text{cm}$ , positiver Resektionsrand) kann eine Radiotherapie durchgeführt werden. Sind Lymphknotenmetastasen vorhanden wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen (De Hullu und van der Zee 2006) (Shylasree et al. 2011).

### 1.3.2.3. Therapie der fortgeschrittenen Stadien des Vulvakarzinoms (FIGO IVa und IVb/pT3, pN3)

In vielen Fällen ist das Vulvakarzinom in diesen Stadien schon so weit fortgeschritten, dass der ursprüngliche Exstirpationsversuch zu einem exenterativen Vorgehen ausgeweitet werden muss, da benachbarte Organe, wie Rektum, Anus, Blase und Urethra bereits Tumordinfiltrate aufweisen (Schauer und Zeimet 2019). Aufgrund der erheblichen Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität, die diese Methode mit sich bringt, wird in diesen Fällen zu einer neoadjuvanten Strahlentherapie, bzw. zu einer kombinierten Chemo- und Strahlentherapie geraten. Die hierfür am häufigsten verwendeten Chemotherapeutika sind Cisplatin, 5-Fluoruracil und Mitomycin C (Schauer und Zeimet 2019). Diese präoperativen Therapieschemata dienen dem Downstaging, damit die Exstirpation des Primärtumors und der inguinofemorale Lymphknoten organerhaltend durchgeführt werden kann (Schauer und Zeimet 2019).

### 1.3.3. Therapie des Vulvakarzinoms in der Schwangerschaft

Innerhalb der Schwangerschaft sollte das chirurgische Vorgehen, wie bei der Behandlung von nicht-schwangeren Patientinnen, von Tumorgröße, FIGO-Stadium und Gestationsalter abhängig sein.

Bei Lymphknoten-negativen Patientinnen wird eine radikale lokale Exzision mit uni- oder bilateraler Lymphknotendissektion angestrebt. Das chirurgische Vorgehen muss radikal erfolgen (Resektionsrand hat einen 2 cm makroskopischen und 8 mm mikroskopischen Abstand vom Tumorrand), um die Notwendigkeit einer postoperativen Radiotherapie zu umgehen. Da die genitale Durchblutung im letzten Trimester deutlich erhöht ist, kann es während des chirurgischen Eingriffs zu einem vermehrten Blutverlust kommen, weshalb Fälle, die nach der 36. SSW. diagnostiziert werden, erst postpartal behandelt werden sollten.

Patientinnen mit Metastasen im Sentinel-Lymphknoten benötigen eine zusätzliche Therapie. Befinden sich isolierte Tumorzellen im Sentinel-Lymphknoten, die inguinalen Lymphknoten sind aber tumorzellfrei, sollte eine adjuvante Radiotherapie vermieden werden. Ist der Befall von Lymphknoten nach inguinofemorale Lymphadenektomie erwiesen, ist die Beendigung der Schwangerschaft, bzw. die Geburtsplanung indiziert, mit

nachfolgender Bestrahlung. Ein verspäteter Beginn der Radiotherapie von 6 bis 8 Wochen gilt noch als sicheres Zeitfenster.

Ist präoperativ bereits ein Befall der inguinalen Lymphknoten nachweisbar, ist die Prognose deutlich schlechter. Es sollte eine sofortige Radiotherapie mit Beendigung der Schwangerschaft eingeleitet werden. Im dritten Trimester sollte eine SC durchgeführt und dann mit der Standardbehandlung begonnen werden. Für den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie, um die Tumorgöße zu reduzieren, gibt es bisher noch keine evidenzgesicherte Indikation (Amant et al. 2014a).

#### 1.4. Trophoblasttumore

Trophoblasttumore sind eine verschiedenartige Gruppe von Tumoren, die aus dem Trophoblastgewebe der Plazenta entstehen. Sie können hormonell aktiv sein und die  $\beta$ -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins ( $\beta$ -hCG) sezernieren. Anhand des morphologischen Aufbaus wird zwischen Molenschwangerschaften (Partialmole = partial hydatidiform mole, Blasenmole = complete hydatidiform mole und invasiver Mole = invasive mole), dem invasiven Chorionkarzinom und dem invasiven Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT) unterschieden. Etwa 2/3 aller malignen Trophoblasttumore entstehen nach Molenschwangerschaften. Der Rest nach physiologischen Schwangerschaften, Spontanaborten und Tubengraviditäten (Seckl et al. 2010).

Das Risiko für eine Molenschwangerschaft ist für junge Schwangere (< 20 Jahre) und ältere Schwangere (> 35 Jahre) erhöht. Auch künstliche Befruchtungen könnten für eine Molenschwangerschaft begünstigend sein. Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Trophoblasttumors ist die Eigenanamnese. Lag bereits eine Molenschwangerschaft vor, ist das Risiko um das 20-30-fache erhöht erneut eine Molenschwangerschaft zu erleiden (Khashoggi 2004).

Histologisch können die Trophoblasttumore in vier verschiedene Typen untergliedert werden. Die hydatiforme Mole (komplett oder partiell) macht 89 % der Trophoblasttumore aus. In ihrem Karyotyp, ihrer Morphologie, Histologie und ihrem klinischen Erscheinungsbild unterscheidet sich die Blasenmole von der Paritalmole. Bei der kompletten Mole fehlt fetales Gewebe, Dottersack, Amnion oder fetale Gefäße. Das Stroma der Chorionzotten ist traubenartig zystisch degeneriert. Zusätzlich zeigen die Trophoblasten eine diffuse Hyperplasie. In den meisten Fällen liegt ein diploider

Chromosomensatz des Karyotyps 46, XX, seltener ein 46, XY vor. Beide Chromosomensätze sind väterlichen Ursprungs. Dies kommt durch Befruchtung einer Eizelle zustande, die einen fehlenden oder inaktiven Chromosomensatz aufweist und mit einer haploiden Samenzelle und darauffolgender Endoreplikation befruchtet wird. Möglich ist auch die Befruchtung einer leeren Eizelle durch zwei haploide Samenzellen (Eysbouts et al. 2016). Seltener kommen auch aneuploide Molen und Molen mit diploidem Chromosomensatz vor, der von beiden Eltern stammt.

Bei der Partialmole ist embryonales Gewebe vorhanden. Die Chorionzotten zeigen weniger stark ausgeprägt zystische Veränderungen und nur geringe Hyperplasien ohne Atypien des umgebenden Trophoblastgewebes. 90 % der Partialmolen haben einen triploiden Chromosomensatz und bilden sich meist aus der Befruchtung einer Eizelle mit einem haploiden Chromosomensatz durch zwei Samenzellen.

Ein weiterer Typ der Trophoblasttumore ist die invasive, destruierende hydatiforme Mole, die histologisch der kompletten Mole entspricht und ein infiltrierte Myometrium aufweist. In seltenen Fällen liegt zusätzlich eine Metastasierung vor.

Der dritte Typ ist das Chorionkarzinom, welches ein hochmaligner epithelialer Tumor darstellt. In der histologischen Aufarbeitung finden sich Schichten von anaplastischem Zytotrophoblasten und Synzytiotrophoblasten ohne Chorionzotten (Schauer und Zeimet 2019). Häufig mit ausgeprägten Nekrosen, Blutungen und Gefäßinvasionen. Ein Großteil der Chorionkarzinome tritt nach einer Molenschwangerschaft auf und weist eine numerische Aberration auf. Postmolare Chorionkarzinome besitzen nur die väterliche DNA, während Chorionkarzinome nach einer normalen Schwangerschaft die DNA beider Elternteile beinhalten (Schauer und Zeimet 2019).

Der Placental Site Trophoblastic Tumor (PSTT) macht den vierten Typ der Trophoblasttumore aus. Er ist ein seltener maligner Tumor, der vom Intermediärtrophoblasten ausgeht und ca. 0,2 % der Trophoblasttumore ausmacht. Histologisch findet sich ein Muster von mononukleären Zellen, die das Myometrium infiltrieren.

Symptomatisch stehen vaginale Blutungen als Leitsymptom im Vordergrund. Es kann ein vergrößerter Uterus, Schmerzen im Becken, Gelbkörperzysten und Anämie bestehen. Ferner treten auch Hyperemesis gravidarum, Hyperthyreodismus und Präeklampsie vor der 20. SSW auf.

### 1.4.1. Staging der Trophoblasttumore

Die Stadien erfolgt nach den FIGO-Vorgaben und sollte zusätzlich einen Risiko-Score zur Prognoseabschätzung enthalten (z. B. FIGO II: 4) (Tab. 5 und 6).

*Tabelle 5: FIGO-Stadien der schwangerschaftsbedingten Trophoblasterkrankungen (Ngan et al. 2015)*

<b>FIGO</b>	<b>Kriterien</b>
<b>I</b>	Persistierend erhöhte HCG. Tumor auf den Uterus beschränkt
<b>II</b>	Vaginale und/oder pelvine Metastasen
<b>III</b>	Lungenmetastasen ± uterine, vaginale und intrapelvine Ausbreitung
<b>IV</b>	Fernmetastasen, mit Ausnahme der Lunge

*Tabelle 6 (Amant et al. 2009): Risiko-Score zur Prognoseabschätzung bei gestationsbedingten Trophoblasttumoren (Ngan et al. 2015)*

<b>Variable</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
Alter (Jahre)	< 40	≥ 40	-	-
Vorangegangene Gravidität	Mole	Abortus Tubaria, unklar	Termin-Grav.	-
Intervall (seit letzter Gravidität (Monate))	< 4	4 - 6	7 - 12	>12
hCG-Serum (IU/ml)	< 10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup> - 10 <sup>4</sup>	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	>10 <sup>5</sup>
Größe TU- Ausdehnung (cm)	< 3	3-4	≥ 5	-
Metastasenanzahl	-	1-4	5-8	>8
Metastasenlokalisation	Keine, Lunge, Vagina	Milz, Niere	GI-Trakt	ZNS, Leber
Vorangegangen CHT (Anzahl der Therapeutika)	-	-	1	≥ 2

#### 1.4.2. Therapie des Chorionkarzinoms

Die Chemotherapie ist das Mittel der Wahl bei histologisch nachgewiesenem Chorionkarzinom. Empfohlen wird für Low-Risk-Fälle (Risiko-Score < 7, Tab.6) Methotrexat 50 mg i. m. und Folsäure 15 mg p. o. Bei Entwicklung einer Methotrexat-Resistenz (Anstieg oder Plateaubildung der hCG-Werte) sollte eine Actinomycin D-Therapie oder eine Polychemotherapie erfolgen. Das EMA-CO-Schema ist die am häufigsten angewendete Therapie (Ngan et al. 2015).

*Tabelle 7: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit niedrigem Risiko-Score (FIGO-Score < 7) (EMA-CO-Schema) (Tempfer 2016)*

Tag 1	AD 0,5 mg i. v.; Etoposid 100mg/ m <sup>2</sup> i. v.; MTX 300 mg/m <sup>2</sup> i. v.
Tag 2	AD 0,5 mg i. v.; Etoposid 100mg/ m <sup>2</sup> i. v.; Folat 15 mg p. o. alle 12 Stunden x 4
Tag 8	Vincristin 0,8 mg/ m <sup>2</sup> i. v. oder 1 mg/ m <sup>2</sup> i. v. (Maximum 2 mg/m <sup>2</sup> i. v.); Cyclophosphamid 600 mg/ m <sup>2</sup> i. v.
Bei Hirnmetastasen:	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Erhöhung der MTX-Dosis an Tag 1 auf 1g/ m<sup>2</sup></li><li>• Erhöhung der Folatdosis auf 30 mg; zusätzlich an Tag 8: MTX 12,5 mg intrathekal</li></ul>

Bei High-Risk-Fällen (Risiko-Score ≥7) sollte eine Chemotherapie nach dem EMA-CO-/EP-EMA-Schema erfolgen (Tabelle 8-10).

*Tabelle 8: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem Risiko-Score (FIGO-Score > 7) (EP-EMA-Schema) (Tempfer 2016)*

Tag 1	Etoposid 150 mg/ m <sup>2</sup> i. v. über 30 Minuten; Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> i. v. (3 x 25 mg über jeweils 4 Stunden)
Tag 8	Etoposid 150 mg/ m <sup>2</sup> i. v. über 30 Minuten; MTX 3 00 mg/m <sup>2</sup> i. v. über 12 Stunden; AD 0,5 mg i. v. (Bolus)
Tag 9-10	Folat 4 x 15 mg p. o. alle 12 Stunden (Beginn 24 Stunden nach MTX)

*Tabelle 9: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem Risiko-Score (FIGO-Score >7); (EMA-EP-Schema) (Tempfer 2016)*

Tag 1	Etoposid 100 mg/ m <sup>2</sup> i. v.; MTX 300 mg/m <sup>2</sup> i. v.; AD 0,5 mg i. v.
Tag 2	Folat 15 mg p. o. alle 12 Stunden x 4 (Beginn 24 Stunden nach MTX)
Tag 8	Etoposid 150 mg/ m <sup>2</sup> i. v.; Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> i. v.

*Tabelle 10: Chemotherapieschema für postmolare Trophoblastpersistenz mit hohem Risiko-Score (BEP-Schema) (Tempfer 2016)*

Tag 1	Bleomycin 30 mg i. v. (Bolus)
Tag 1-5	Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup> i. v. (über 30 Minuten); Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> i. v. über 1 Stunde + Hydratation
Tag 8	Bleomycin 30 mg i. v. (Bolus)

Die Chemotherapie sollte erst beendet werden, wenn negative hCG-Werte erreicht wurden. Ist die Chemotherapie bis dahin nicht fortgeführt worden, erhöht dies das Risiko einer Therapieresistenz. Sind die hCG-Werte negativ, sollten bis zu drei weitere EMA-CO Chemotherapiezyklen verabreicht werden. Bei EMA-EP- oder BEP-Chemotherapie sind Konsolidierungszyklen nicht indiziert (Tempfer 2016). Ist die Therapie abgeschlossen, sind monatliche Kontrollen des hCG-Wertes für ein Jahr indiziert (Tempfer 2016).

Eine primäre Hysterektomie sollte nicht durchgeführt werden, da durch die intraoperative Manipulation am Uterus Tumorzellen während der Operation hämatogen disseminiert werden können, was zu Metastasierung in die Lunge führen kann (Horn und Vogel 2004). Eine Indikation zur Hysterektomie besteht nur dann, wenn lebensbedrohliche Hämorrhagien vorliegen.

Leider ist die Datenlage zur Behandlung von Chorionkarzinomen während der Schwangerschaft so rar, dass keine Empfehlungen ausgesprochen werden können. Es ist lediglich möglich, die Erfahrungen der Therapiemanagements anderer Karzinome zu berücksichtigen und eine Chemotherapie im ersten Trimester, wenn möglich, zu umgehen und Operationen in einem geeigneten Gestationsalter durchzuführen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Das Studiendesign ist eine retrospektive Analyse, bei der Patientendaten gesammelt und überdies in die Datenbank der University Hospitals in Leuven, Belgien eingegeben wurden. Die eingegebenen Daten werden von dem „International Network on cancer, Infertility and Pregnancy“ (=INCIP) für Studien verwendet, die Krebserkrankungen während der Schwangerschaft thematisieren. Es wird vom Universitätsklinikum in Leuven geleitet. Für die vorliegende Diplomarbeit wurde das Einverständnis der Ethikkommission der Medizinische Universität Graz ausgestellt (EK-Nummer: 29-381 ex 16/17).

### 2.2. Studienpopulation

Aufgenommen in die Studie wurden alle Patientinnen mit einer Schwangerschaft, bzw. Geburt und gesicherter gynäkologischer Tumorerkrankung, abgesehen vom Mammakarzinom, die innerhalb von zwei Jahren vor oder nach der Schwangerschaft/ Geburt erst diagnostiziert wurde. Mit Hilfe des Geburtenregistrierungsprogrammes PIA und dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS wurden die Patientinnen mit den angegebenen Einschlusskriterien ab 2003 ermittelt. Die Patientinnen wurden in den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes) behandelt und/ oder haben in diesen ihre Kinder geboren. Ein Großteil der Patientinnen wurden im Universitätsklinikum Graz betreut.

### 2.3. Datengewinnung

Alle relevanten Informationen über die Tumorerkrankung der Patientinnen, sowie über die erhaltenden Therapien wurden mit MEDOCS ermittelt. Die Informationen über die Geburten und Kinder sind über PIA erfasst worden. Es wurden folgenden Parameter erfasst:

#### Informationen über die Mutter:

- medizinische Vorerkrankungen
- das Geburtsdatum
- die Anzahl der bisherigen Schwangerschaften und Geburten
- bestehende familiäre Erkrankungen
- das Gewicht und die Größe (zum Zeitpunkt der Diagnose und am Beginn und Ende der Schwangerschaft)
- hormonelle Verhütung
- Mutation von BRCA1/2
- Gewohnheiten (Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum)
- Stillanamnese
- regelmäßiger/ unregelmäßiger Menstruationszyklus oder Amenorrhoe
- Beginn der Menarche

#### Informationen über die gynäkologische Tumorerkrankung:

- Subtyp des Karzinoms
- Zeitpunkt der Diagnose
- klinisches und pathologisches TNM-Staging
- Informationen über den Tumor, wie Größe, Hormonrezeptorstatus, Grading
- Symptome (symptomatisch oder asymptomatisch)
- Ggf. Tumormarker
- technische Untersuchungen

#### Informationen über die Therapie:

- Fruchtbarkeitserhaltende Behandlung
- Radiotherapie (Start- und Enddatum, Gesamtdosis, Bestrahlungsfeld und Bemerkungen)
- Chirurgie (Fertilitätserhaltende Operation, Lymphadenektomie, Adnexektomie, etc.)
- Chemotherapie (verwendete Chemotherapeutika, sowie deren Dosierungen und Anzahl der Zyklen)
- weitere Therapien (Anti-Hormontherapie, Biologicals)

#### Geburtshilfliche Informationen:

- ist die Zeugung natürlich oder durch künstliche Befruchtung entstanden
- die Anzahl der Aborte, der Schwangerschaften, Geburten und Fehlgeburten
- der Geburtstermin (ermittelt über Berechnung oder Ultraschalluntersuchung)
- besteht eine Einling- oder Mehrlingsschwangerschaft
- zeitliche Beziehung zwischen Schwangerschaft und Karzinom, sowie Zeitspanne der erhaltenden Therapie
- Untersuchungen und Komplikationen während der Schwangerschaft
- der Schwangerschaftsausgang (Lebendgeburt, Fehlgeburt, Totgeburt, Abbruch oder ektopische Schwangerschaft)

#### Informationen zur Geburt:

- Entbindungsdatum
- Entbindung (spontan, eingeleitet, Sectio caesarea, Gründe für die jeweilige Entbindung)
- Plazenta (Gewicht, histologische Auffälligkeiten, Metastasen)

#### Informationen über das Neugeborene:

- das Gewicht und die Größe
- das Geschlecht
- Apgar-Score (1, 5 und 10 Min.)
- Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung
- Auffälligkeiten bei der neurologischen Untersuchung
- Nabelschnurblut (arteriell und venös, pH und Base excess)
- angeborene Fehlbildungen
- Aufnahme in der neonatologischen Abteilung (Anzahl der Tage, Grund der Aufnahme)

#### Verlaufsbeobachtung:

- Follow-up Datum
- Follow-up Zeit (seit Diagnosestellung)

- wie ist der aktuelle Zustand der Mutter (Remission, fortlaufende Ersttherapie, persistierende Erkrankung, Rezidiv, Tod der Patientin)?
- bestand eine Schwangerschaft im letzten Jahr?

Einige Daten, die für das INCIP-Register vorgesehen waren, konnten durch PIA und/oder MEDOCS nicht ermittelt werden.

#### 2.4. Dateneintragung im INCIP

Die Daten wurden in anonymisierter Form im INCIP-Register eingetragen und mit einem Code versehen. Hierfür wurde ein Zugang der Medizinischen Universität Graz genutzt.

#### 2.5. Datendarstellung

Die Darstellung der Daten erfolgte mittels Excel mit Balkendiagrammen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Daten

In die Datenerhebung der vorliegenden Diplomarbeit wurden 17 Frauen eingeschlossen. Davon wurde bei sieben Frauen ein Ovarialkarzinom diagnostiziert, bei sechs ein Zervix-, bei zwei ein Chorion- und bei zwei ein Vulvakarzinom (Abb. 1).

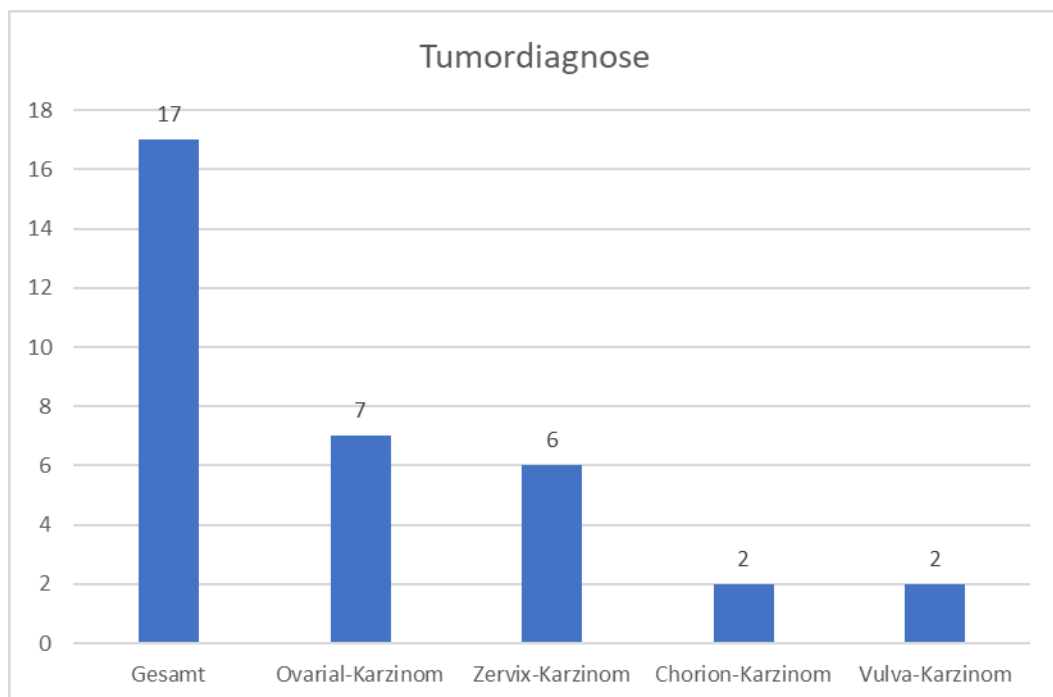


Abbildung 1: Gruppenübersicht nach Tumordiagnose

Drei Frauen erhielten ihre Diagnose vor Eintreten einer Schwangerschaft (PräP-C), elf Frauen innerhalb eines Jahres nach Entbindung (PP-C) und drei Frauen während der Schwangerschaft (Pr-C).

Das durchschnittliche Alter der 17 Frauen lag bei Diagnosestellung bei 29 Jahren. Die jüngste war 18 Jahre, die älteste Probandin 41 Jahre.

## 3.2. Onkologische Daten

### 3.2.1. Symptome

Die Symptome der Patientinnen präsentierten sich abhängig vom Tumortyp unterschiedlich. Drei der Zervixkarzinome, sowie zwei Ovarialkarzinome verursachten vaginale Blutungen. Ein Ovarialkarzinom fiel im Rahmen der Sectio caesarea auf, ein weiteres durch Aszites. Das Chorionkarzinom, welches bereits in die Lungen metastasiert hatte, fiel durch Leistungsabfall, Müdigkeit und Dyspnoe auf.

Beide Vulva-Karzinome wurden im Rahmen einer gynäkologischen Untersuchung entdeckt.

### 3.2.2. Subtypen

Von den sieben Ovarialkarzinomen wurden drei als Borderline-Tumore (BOT), drei als seröse Zystadenokarzinome (sAK) und eines als muzinöses Zystadenokarzinom (mAK) klassifiziert.

Die Zervix- und Vulvakarzinome präsentierten sich als Plattenepithelkarzinome.

### 3.2.3. TNM

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung reichte die klinische T-Klassifikation von T1 bis T4. Bei drei Patientinnen war es bereits zu einer Fernmetastasierung in die Lungen, und in einem Fall auch in die Knochen gekommen.

Eine Übersicht von Tumorentität, Diagnosezeitpunkt und Tumorstadium liefert Tab. 11.

*Tabelle 11: Übersicht der Patientinnen nach Tumordiagnose, Tumorstadium und Diagnosezeitpunkt*

Diagnose- Zeitpunkt	Tumorentität	Tumor- stadium FIGO	Therapie in Schwangerschaft erhalten
PP-C	Borderline-Tumor des Ovars	IA	Nein
PP-C	Borderline-Tumor des Ovars	IA	Nein
PP-C	Borderline-Tumor des Ovars	IA	Nein
PräP-C	Seröses Adenokarzinom des Ovars	IC	Nein
PP-C	Seröses Adenokarzinom des Ovars	IC	Nein
PP-C	Seröses Adenokarzinom des Ovars	IC	Nein
Pr-C	Muzinöses Adenokarzinom des Ovars	IIA	Ja
PP-C	Zervixkarzinom	IB1	Nein
PP-C	Zervixkarzinom	IB1	Nein
PP-C	Zervixkarzinom	IB1	Nein
Prä-C	Zervixkarzinom	IA2	Nein
Prä-C	Zervixkarzinom	IIB	Nein
Pr-C	Zervixkarzinom	IIIB	Nein
PP-C	Vulvakarzinom	IB	Nein
Pr-C	Vulvakarzinom	IV	Nein
PP-C	Chorionkarzinom	I	Nein
PP-C	Chorionkarzinom	III	Nein

### 3.3. Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Ovarialkarzinome

#### 3.3.1. Therapie der Ovarialkarzinome an den KAGES-Krankenhäusern

An der KAGES wurden sieben Fälle eines Ovarialkarzinoms betreut, die um den Zeitpunkt einer Schwangerschaft herum diagnostiziert wurden. Darunter sind drei Borderlinetumore, drei seröse Adenokarzinome, alle im FIGO-Stadium IC diagnostiziert, und ein muzinöses Ovarialkarzinom, welches als einziges während der Schwangerschaft diagnostiziert und therapiert wurde.

Bei allen drei Borderlinetumoren wurde die Diagnose im FIGO-Stadium IA und innerhalb von zwei Jahren nach der Entbindung gestellt. Zwei Fälle erhielten eine beidseitige Adnexektomie, während sich ein dritter Fall einer einseitigen Zystektomie und einer Eierstockteilentfernung unterzog. Die Diagnosen wurden 2003, 2005 und 2011 gestellt und die Patientinnen sind bis heute (2016) rezidivfrei. Allen Diagnosen gingen termingerechten Geburten von gesunden Neugeborenen voraus.

Von den drei serösen Adenokarzinomen erhielten alle eine einseitige Adnexektomie, Omentektomie und sechs Zyklen Carboplatin. In einem Fall trat die Schwangerschaft 1,5 Jahre nach dem letzten Carboplatinzyklus ein. Es wurde termingerecht ein gesundes Neugeborenes geboren.

Die beiden weiteren Fälle erhielten ihre Tumordiagnose nach über einem Jahr nach der Entbindung eines gesunden Neugeborenen. Sie erhielten zusätzlich zur Adnexektomie, Omentektomie und den sechs Carboplatinzyklen, eine Appendektomie, pelvine und paraaortale Lymphadenektomie und Hysterektomie. Die Diagnosen wurden 2011, 2013 und 2014 gestellt und die Frauen waren bis 2016 rezidivfrei.

Das muzinöse Ovarialkarzinom wurde während einer Zwillingsschwangerschaft nach künstlicher Befruchtung im FIGO-Stadium IIA diagnostiziert. Es erfolgte ein erster chirurgischer Eingriff im zweiten Trimester, bei dem eine beidseitige Adnexektomie, Appendektomie und Omentektomie durchgeführt wurde. Im dritten Trimester erfolgte ein zweiter chirurgischer Eingriff, bei dem neben der Sectio caesarea in der 32. SSW eine Hysterektomie und eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Es folgten sechs Zyklen Carboplatin. Der letzte Zyklus fand im Oktober 2015 statt; die Patientin ist bis heute (2016) rezidivfrei. Die beiden Neugeborenen hatten abgesehen von

einem niedrigen Geburtsgewicht, welches durch die frühe Entbindung bedingt ist, keine weiteren Auffälligkeiten.

*Tabelle 12: Übersicht der erhaltenen Therapien bei Ovarialkarzinomen*

Diagnose- Zeitpunkt	Tumor- entität	Tumor- stadium FIGO	Therapie in Schwanger- schaft erhalten	Therapie
PP-C	BOT	IA	Nein	Adnexektomie beids.
PP-C	BOT	IA	Nein	Adnexektomie beids.
PP-C	BOT	IA	Nein	Cystektomie + Eierstockteilentfernung
PräP-C	sAK	IC	Nein	Adnexektomie eins., Omentektomie, 6 Zyklen Carboplatin
PP-C	sAK	IC	Nein	Adnexektomie eins., Omentektomie, 6 Zyklen Carboplatin, Appendektomie, pelvine + paraaortale Lymphadenektomie, Hysterektomie
PP-C	sAK	IC	Nein	Adnexektomie eins., Omentektomie, 6 Zyklen Carboplatin, Appendektomie, pelvine + paraaortale Lymphadenektomie, Hysterektomie
Pr-C	mAK	IIA	Ja	Im 2. Trimester: Adnexektomie beids. Appendektomie, Omentektomie  Im 3. Trimester: Hysterektomie, pelvine + paraaortale Lymphadenektomie  Nach beendeter Schwangerschaft: 6 Zyklen Carboplatin

### 3.3.2. Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Ovarialkarzinom an KAGES-Krankenhäusern

Es sind acht Kinder von sieben Frauen geboren worden. Von den sieben Frauen wurden sechs Frauen termingerecht (> 37 + 0 SSW) entbunden. Drei Patientinnen hatten eine Sectio caesarea. Eine aufgrund einer Placenta praevia, eine andere Patientin, die mit Zwillingen schwanger war, aufgrund des bekannten Tumorleidens.

In Tabelle 13 sind die Daten über den Entbindungsmodus, sowie Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen angegeben. In Klammern sind die jeweiligen Perzentilen angegeben (Fenton und Kim 2013). Keines der Neugeborenen lag in einem Perzentilenbereich unter 12.

Alle reif geborenen Kinder hatten einen APGAR-Score von mind. 9/10/10 nach 1, 5 und 10 Minuten.

Nur das Zwillingespärchen, welches bei 31+4 entbunden wurde, wurde auf der Neonatologie aufgrund der Frühgeburtlichkeit betreut. Es konnte später gesund entlassen werden.

*Tabelle 13: Gewicht, Größe und Kopfumfang der Neugeborenen von Patientinnen mit Ovarialkarzinom*

SSW bei Entbindung	Entbindungsmodus [Grund]	Gewicht [g]	Größe [cm]	Kopfumfang [cm]	Therapie in SS erhalten
31+4	Sectio caesarea	1470 (21 P.)	41 (31 P.)	30 (50 P.)	Ja
	[Tumorleiden]	1620 (34 P.)	40 (21 P.)	29 (30 P.)	
37+2	Sectio caesarea [unbekannt]	3120 (46 P.)	49 (27 P.)	34 (36 P.)	Nein
37+4	spontan	3080 (37 P.)	48 (12 P.)	33 (12 P.)	Nein
38+3	spontan	3360 (48 P.)	51 (42 P.)	35 (48 P.)	Nein
39+3	Sectio caesarea [Placenta praevia]	3620 (57 P.)	52 (47 P.)	35 (37 P.)	Nein
39+5	spontan	3710 (65 P.)	54 (79 P.)	36 (67 P.)	Nein
40+4	spontan	3580 (41 P.)	55 (83 P.)	36 (57 P.)	Nein

### 3.4. Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Zervixkarzinome

#### 3.4.1. Therapien von Zervixkarzinomen an den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes)

An der KAGes wurden sechs Fälle eines Zervixkarzinoms betreut, die um den Zeitpunkt einer Schwangerschaft herum diagnostiziert wurden. Darunter sind drei Fälle, bei denen das Karzinom nach über einem Jahr nach der Schwangerschaft diagnostiziert worden, zwei Karzinomerkrankungen traten vor der Schwangerschaft auf und eine Karzinomerkrankung wurde während der Schwangerschaft diagnostiziert.

Alle drei Fälle, bei denen das Karzinom nach der Schwangerschaft diagnostiziert wurde, waren im FIGO-Stadium IB1 und wurden mit einer Hysterektomie, Salpingektomie und pelvinen Lymphadenektomie behandelt. Sie wurden zwischen 2011 und 2015 behandelt und sind bis heute (2016) rezidivfrei. Alle hatten zuvor eine termingerechte Spontangeburt eines gesunden Neugeborenen.

Die beiden Fälle, bei denen die Schwangerschaft innerhalb zwei Jahre nach der Karzinombehandlung eintrat, wurden im FIGO-Stadium IA2, bzw. IIB diagnostiziert. Ersterer wurde mit einer Konisation und einer laparoskopischen Lymphadenektomie behandelt; Letzterer mit einer pelvinen Lymphknotendisektion, vaginaler Trachelektomie und 5 Zyklen Cisplatin. Beide hatten im ersten Trimester einen Abort.

Die Karzinomdiagnose, die während der Schwangerschaft erfolgte, war bereits im FIGO-Stadium IIIB mit vorhandenen Knochen- und Lungenmetastasen und wurde in der 33. SSW diagnostiziert. Eine sofortige Therapie wurde von der Patientin abgelehnt. Die termingerechte Entbindung (> 37 + 0 SSW.) eines gesunden Neugeborenen erfolgte durch Sectio caesarea. Es folgten drei Zyklen einer Cisplatintherapie, bis die Patientin 2,5 Monate nach Therapiebeginn verstarb.

In Tabelle 14 sind die Diagnosezeitpunkte und die therapeutischen Interventionen der Patientinnen mit Zervixkarzinomen zusammengefasst.

Tabelle 14: Übersicht der Zervixkarzinom-Fälle und deren Therapien

Diagnose- Zeitpunkt	Tumor- stadium FIGO	Therapie in Schwanger- schaft erhalten	Therapie
PP-C	IB1	Nein	Hysterektomie, Salpingektomie, pelvine Lymphadenektomie
PP-C	IB1	Nein	Hysterektomie, Salpingektomie, pelvine Lymphadenektomie
PP-C	IB1	Nein	Hysterektomie, Salpingektomie, pelvine Lymphadenektomie
PräP-C	IA2	Nein	Konisation, laparoskopische pelvine Lymphadenektomie
PräP-C	IIB	Nein	Pelvine Lymphadenektomie, vaginale Trachelektomie, 5 Zyklen Cisplatin
Pr-C	IIIB	Nein	3 Zyklen Cisplatin

### 3.4.2. Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Zervixkarzinom

Von den insgesamt sechs Frauen mit diagnostizierten Zervixkarzinom wurden vier Kinder termingerecht geboren, zwei hatten einen Abort im ersten Trimester. Die Schwangerschaften, die in einem Abort endeten, traten nach über einem Jahr nach abgeschlossener Tumorbehandlung auf. Die Perzentilen der Kinder reichen von der 36. Perzentile bis zur 78. Perzentile. Alle Kinder deren APGAR-Score bekannte waren, hatten einen von mindestens 9/10/10 nach 1, 5, bzw. 10 Minuten. Keines der Kinder musste intensivmedizinisch betreut werden.

Tabelle 15 zeigt einen Überblick der Kinder mit Geburtsgewicht, und -größe, Kopfumfang, sowie Entbindungsmodus.

*Tabelle 15: Geburtshilfliche Daten der Neugeborenen von Müttern mit Zervixkarzinom und Entbindungsmodus:*

SSW bei Entbindung	Entbindungsmodus [Grund]	Gewicht [g]	Größe [cm]	Kopfumfang [cm]	Therapie in SS erhalten
37 + 0	Sectio caesarea [Kondylome, HIV-positiv]	3090 (49 P)	50 (47P.)	35 (66 P.)	Nein
38+2	Sectio caesarea [Tumorleiden]	3410 (54 P.)	52 (61 P.)	36 (76 P.)	Nein
39+4	spontan	3630 (56 P.)	51 (29 P.)	35 (36 P.)	Nein
41+0	spontan	3710 (63 P.)	54 (78 P.)	36 (66P.)	Nein
10+2	Abort				Nein
10+4	Abort				Nein

### 3.5. Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Vulvakarzinome

#### 3.5.1. Therapien von Vulvakarzinomen an den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes)

An der KAGes wurden zwei Fälle eines Vulvakarzinoms betreut, die um den Zeitpunkt einer Schwangerschaft herum diagnostiziert wurden. Darunter ist ein Fall der im FIGO-Stadium Ib, der mehr als ein Jahr nach der Entbindung diagnostiziert wurde. Die Therapie richtete sich nach den Standards und umfasste eine inguinale superfizielle Lymphadenektomie und eine unilaterale partielle Vulvektomie. 14 Monate zuvor hatte die Patientin eine Spontangeburt eines gesunden Kindes.

Der zweite Fall wurde im FIGO-Stadium IV während der Schwangerschaft diagnostiziert. Es wurde eine SC drei Wochen nach Diagnosestellung in der 36. SSW (35 + 3) durchgeführt. Es wurde ein gesundes Neugeborenes geboren. Die Patientin erhielt eine palliative Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin und verstarb nach dem vierten Zyklus; drei Monate nach Diagnosestellung. Tabelle 16 zeigt einen Überblick über die erhaltenen Therapien der Patientinnen mit Vulvakarzinom.

Tabelle 16: Übersicht der therapeutischen Interventionen bei Patientinnen mit Vulvakarzinom

Diagnose- Zeitpunkt	Tumor- stadium FIGO	Therapie in Schwanger- schaft erhalten	Therapie
PP-C	IB1	Nein	Inguinale superfizielle Lymphadenektomie, unilaterale Vulvaektomie
Pr-C	IV	Nein	Palliative Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin + Gemcitabin

### 3.5.2. Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Vulvakarzinom

Von den beiden Frauen mit diagnostizierten Vulvakarzinom wurde jeweils ein gesundes Kind geboren, deren Perzentilen zwischen der 50. und 79. lag. Keines der Kinder musste intensivmedizinisch betreut werden.

Tabelle 17 zeigt einen Überblick der Kinder mit Geburtsgewicht, und -größe, Kopfumfang, sowie Entbindungsmodus.

Tabelle 17: Geburtshilfliche Daten der Neugeborenen bei Vulvakarzinom der Mutter

SSW bei Entbindung	Entbindungs- modus [Grund]	Gewicht [g]	Größe [cm]	Kopf- umfang [cm]	Therapie in SS erhalten
35+3	Sectio caesarea [Tumorleiden]	2870 (63 P.)	50 (73 P.)	34 (65 P.)	Nein
41+3	spontan	4020 (71 P.)	54 (63 P.)	36 (50 P.)	Nein

### 3.6. Therapeutische und geburtshilfliche Daten der Chorionkarzinome

#### 3.6.1. Therapien von Chorionkarzinomen an den Landeskrankenhäusern der Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft (KAGes)

An der KAGes wurden zwei Fälle eines Chorionkarzinoms betreut, die nach einer Schwangerschaft diagnostiziert wurden. Im ersten Fall wurde das Chorionkarzinom im FIGO-Stadium I, 5 Wochen nach einer Kürettage in der 13. SSW diagnostiziert. Die Patientin erhielt erst 3 Zyklen Methotrexat mit Calciumfolinat, dann 4 weitere Zyklen nach dem MAC-Schema: Methotrexat, Actinomycin D und Cyclophosphamid. Sie ist bis heute (2016) rezidivfrei.

Im zweiten Fall wurde das Chorionkarzinom 9 Monate nach der Entbindung im FIGO-Stadium III mit bereits vorhanden Lungen- und Beckenmetastasen, sowie Metastasen am unteren Nierenpol diagnostiziert. Die Therapie wurde nach dem EMACO-Schema mit Methotrexat, Etoposid, und Actinomycin D begonnen (siehe Tab. 7). Aufgrund einer vorhandenen Neutropenie und des schlechten Allgemeinzustandes konnte der B-Zyklus an Tag 8 mit Endoxan und Vincristin nicht durchgeführt werden. Nach der ersten Chemotherapie ist eine gute Remission verzeichnet worden, mit deutlicher Besserung des Hustenreizes. Es fanden vier weitere Zyklen nach dem EMACO-Schema statt. Auf den B-Zyklus wurde bei jedem Zyklus verzichtet.

Die Chemotherapie wurde nach dem fünften EMACO-Zyklus auf eine einmalige Gabe von Cisplatin mit Taxol, darauffolgend auf drei Zyklen Carboplatin mit Taxol umgestellt. Dann folgten vier Zyklen mit Cyclophosphamid, Methotrexat und Kalziumfolinat, später 6 weitere Zyklen mit Doxorubicin und Methotrexat. Die Patientin verstarb elf Monate nach Diagnosestellung. Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die erhaltenen Therapien beider Patientinnen.

Tabelle 18: Übersicht der Therapien bei Chorionkarzinomen

Diagnose-Zeitpunkt	Tumor-stadium FIGO	Therapie in Schwanger- schaft erhalten	Therapie
PP-C	I	Nein	3 Zyklen Methotrexat + Calciumfolinat, 4 Zyklen MAC-Schema
PP-C	III	Nein	5 Zyklen EMACO-Schema ohne B-Zyklus, 1 Zyklus Cisplatin mit Taxol 3 Zyklen Carboplatin mit Taxol, 4 Zyklen Cyclophosphamid, Methotrexat, Kalziumfolinat, 6 Zyklen Doxorubicin mit Methotrexat

### 3.6.2. Geburtshilfliche Daten der Patientinnen mit Chorionkarzinom

Es wurde ein Kind von einer Patientin mit Chorionkarzinom termingerecht geboren. Der zweite Fall eines Chorionkarzinoms erhielt in der 13. SSW eine Kürettage. Tabelle 19 gibt einen Überblick mit den geburtshilflichen Daten.

Tabelle 19: Geburtshilfliche Daten der Neugeborenen von Patientinnen mit Chorionkarzinom

SSW bei Entbindung	Entbindungs- modus [Grund]	Gewicht [g]	Größe [cm]	Kopf- umfang [cm]	Therapie in SS erhalten
12+3	Kürettage				Nein
39+2	spontan	3330 (33 P.)	54 (80 P.)	35 (38 P.)	Nein

### 3.7. Follow-up der Mütter

Von den 17 Frauen, die in die Datenerhebung miteingeschlossen worden, sind drei Frauen aufgrund des fortgeschrittenen Tumorleidens und Ausbildung von Metastasen verstorben. Alle verstorbenen Frauen wurden bereits mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium diagnostiziert.

Zwei Frauen befinden sich ohne laufende Therapie in Remission und sind noch in der Nachsorge. Zwölf Frauen wurden bereits ohne Hinweis auf ein Rezidiv aus der Nachsorge entlassen (Stand 2016). Tabelle 20 gibt einen Überblick über den Zeitpunkt der Diagnose und den aktuellen Stand der Patientinnen.

*Tabelle 20: Aktueller Stand der jeweiligen Tumorerkrankung. Stand 2016.*

Diagnose- Zeitpunkt	Tumorentität	Tumorstadium FIGO	Aktueller Stand
2003	Borderline-Tumor	IA	Rezidivfrei
2005	Borderline-Tumor	IA	Rezidivfrei
2011	Borderline-Tumor	IA	Rezidivfrei
2011	Seröses Adenokarzinom	IC	Rezidivfrei
2013	Seröses Adenokarzinom	IC	Rezidivfrei
2014	Seröses Adenokarzinom	IC	Rezidivfrei
2015	Muzinöses Adenokarzinom	IIA	Rezidivfrei, keine Therapie, in Nachsorge
2011	Zervixkarzinom	IB1	Rezidivfrei
2012	Zervixkarzinom	IB1	Rezidivfrei
2014	Zervixkarzinom	IB1	Rezidivfrei
2013	Zervixkarzinom	IA2	Rezidivfrei
2011	Zervixkarzinom	IIB	Rezidivfrei
2011	Zervixkarzinom	IIIB	verstorben
2012	Vulvakarzinom	IB	Rezidivfrei
2006	Vulvakarzinom	IV	verstorben
2007	Chorionkarzinom	I	Rezidivfrei
2011	Chorionkarzinom	III	verstorben

## 4. Diskussion

Die Diagnose von Krebs während der Schwangerschaft führt zu einem Konflikt zwischen der adäquaten Behandlung der Mutter und dem Wohlergehen des ungeborenen Kindes. Dennoch kann eine effektive Behandlung der Mutter erreicht werden. Das therapeutische Management richtet sich primär nach dem FIGO-/TNM-Stadium, dem Gestationsalter und dem Wunsch der Patientinnen und orientiert sich an den Leitlinientherapien von nicht-schwangeren Patientinnen. Es umfasst ein operatives und systemisches Vorgehen mittels Chemotherapie. Ferner ist in ausgewählten Fällen eine Radiotherapie möglich.

Eine chemotherapeutische Behandlung zwischen der 12. und 37. SSW wird als relativ sicher angesehen, da die Organentwicklung des Fetus zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen ist. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass es kaum Langzeitstudien über das Follow-up der Kinder gibt. Die Vermutung, dass Taxane nicht plazentagängig sind beruht lediglich auf Fallberichten (Cardonick und Iacobucci 2004) (Serkies et al. 2011).

Ein operatives Vorgehen ist unabhängig von der Karzinomerkrankung in allen drei Trimestern möglich, wird aber im Hinblick auf die gelegentlich erhöhte Abortrate bei Eingriffen im 1. Trimester erst ab dem 2. Trimester empfohlen. Für die Durchführung müssen die folgenden Punkte berücksichtigt werden: optimales operatives Ergebnis, Sicherheit der Mutter, sowie der Erhalt der Schwangerschaft und die sichere Versorgung des Kindes. Das operative Vorgehen richtet sich nach den therapeutischen Richtlinien von nicht-schwangeren Patientinnen, wobei berücksichtigt werden muss, dass der vergrößerte Uterus, bzw. die bestehende Schwangerschaft einige Eingriffe erschweren oder behindern kann. So müssen eine Hysterektomie, in manchen Fällen auch eine Lymphadenektomie und eine radikale Trachelektomie bis postpartum aufgeschoben werden.

Von den 17 in die Datenerfassung eingeschlossenen Patientinnen, wurden 13 operativ behandelt, von denen eine während der Schwangerschaft operiert wurde.

In unserer Datenerhebung gab es drei Fälle, bei denen die Karzinomerkrankung während der Schwangerschaft diagnostiziert wurde. Nur ein Fall erhielt während der Schwangerschaft eine Therapie. Dass die beiden anderen Fälle keine Therapie innerhalb der Schwangerschaft erhielten, war in erster Linie durch das fortgeschrittene Gestationsalter bedingt, sodass die Feten ohne frühgeburtliches Risiko entbunden werden konnten, und die Therapie darauffolgend begonnen werden konnte.

Die Karzinomdiagnose im dritten Fall wurde zu Beginn des zweiten Trimesters gestellt. Hier wurde nach Rücksprache mit der Patientin besonders berücksichtigt, dass die Schwangerschaft erst nach künstlicher Befruchtung eintrat und das Fortsetzen der Schwangerschaft einen besonderen Stellenwert einnahm. Daher wurde sich für ein schwangerschaftserhaltendes Vorgehen entschieden, auch wenn dadurch auf den vollständigen, den Guidelines entsprechenden, operativen Eingriff verzichtet wurde (siehe Kapitel 1.1.2.1 und 3.3.1). Nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung wurde der Eingriff in der 32. SSW unter Beendigung der Schwangerschaft mit einer Hysterektomie und einer beidseitigen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie vervollständigt; zu einem Zeitpunkt als das frühgeburtliche Risiko der beiden Feten vertretbar erschien. Auch in diesem hier vorgestellten Fall wird ersichtlich, dass eine Tumorbehandlung individuell erfolgen muss, um eine Balance zwischen dem mütterlichen Wohlergehen und dem fetalen Risiko zu finden.

## Literaturverzeichnis

Abdolmaleki, Masoumeh; Sohrabi, Amir (2018): Characterization of JAK2 V617F (1849 G > T) Mutation in Cervical Cancer Related to Human Papillomavirus and Sexually Transmitted Infections. In: *Journal of Cancer Prevention* 23 (2), S. 82–86. DOI: 10.15430/JCP.2018.23.2.82.

Adams, Allie K.; Wise-Draper, Trisha M.; Wells, Susanne I. (2014): Human Papillomavirus Induced Transformation in Cervical and Head and Neck Cancers. In: *Cancers* 6 (3), S. 1793–1820. DOI: 10.3390/cancers6031793.

Aghajanian, Carol; Blank, Stephanie V.; Goff, Barbara A.; Judson, Patricia L.; Teneriello, Michael G.; Husain, Amreen et al. (2012): OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. In: *JCO* 30 (17), S. 2039–2045. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505.

Aghajanian, Carol; Goff, Barbara; Nycum, Lawrence R.; Wang, Yan V.; Husain, Amreen; Blank, Stephanie V. (2015): Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. In: *Gynecologic Oncology* 139 (1), S. 10–16. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.004.

Amant, Frederic; Han, Sileny N.; Gziri, Mina M.; Dekrem, Jana; van Calsteren, Kristel (2012): Chemotherapy during pregnancy. In: *Current opinion in oncology* 24 (5), S. 580–586. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328354e754.

Amant, Frédéric; Halaska, Michael J.; Fumagalli, Monica; Dahl Steffensen, Karina; Lok, Christianne; van Calsteren, Kristel et al. (2014a): Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 24 (3). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2014/03000/Gynecologic\\_Cancers\\_in\\_Pregnancy\\_Guidelines\\_of\\_a.5.aspx](https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2014/03000/Gynecologic_Cancers_in_Pregnancy_Guidelines_of_a.5.aspx).

Amant, Frédéric; Halaska, Michael J.; Fumagalli, Monica; Dahl Steffensen, Karina; Lok, Christianne; van Calsteren, Kristel et al. (2014b): Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of a Second International Consensus Meeting. In: *International Journal of Gynecologic Cancer* 24 (3), S. 394–403. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000062.

Amant, Frédéric; van Calsteren, Kristel; Halaska, Michael J.; Beijnen, Jos; Lagae, Lieven; Hanssens, Myriam et al. (2009): Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 19 (10). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2009/05001/Gynecologic\\_Cancers\\_in\\_Pregnancy\\_Guidelines\\_of\\_an.1.aspx](https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2009/05001/Gynecologic_Cancers_in_Pregnancy_Guidelines_of_an.1.aspx).

Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (2009): Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. München, Wien, New York (Forschen, lehren, heilen).

- Averette HE1, Hoskins W, Nguyen HN, Boike G, Flessa HC, Chmiel JS, Zuber K, Karnell LH, Winchester DP (1993): National survey of ovarian carcinoma. I. A patient care evaluation study of the American College of Surgeons. In: *Cancer*, S. 1629–1638.
- Azim Jr, Hatem A.; Azim, Hamdy; Peccatori, Fedro A. (2010): Treatment of cancer during pregnancy with monoclonal antibodies: a real challenge. In: *Expert Review of Clinical Immunology* 6 (6), S. 821–826. DOI: 10.1586/eci.10.77.
- Basta, Pawel; Bak, Anna; Roszkowski, Krzysztof (2014): Cancer treatment in pregnant women. In: *Contemporary Oncology* 19 (5), S. 354–360. DOI: 10.5114/wo.2014.46236.
- Bosch, F. X.; Castellsagué, X.; Sanjosé, S. de (2007): HPV and cervical cancer: screening or vaccination? In: *British Journal of Cancer* 98 (1), S. 15–21. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604146.
- Bravo, Erasmo; Alonso Montemurro, Catalina; Rojas Sepulveda, Sergio; Cartagena Bustamante, Jaime; Pinto, Hector (2014): Radical Vaginal Hysterectomy and Trachelectomy in Early-Stage Cervical Cancer. In: *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 04. DOI: 10.4236/ojog.2014.48070.
- Breckwoldt, M.; Kaufmann, M.; Pfleiderer, A. (2008): Gynäkologie und Geburtshilfe. 361 Abbildungen 117 Tabellen. Unter Mitarbeit von Meinert Breckwoldt und R. Gätje. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Bristow, Robert E.; Tomacruz, Rafael S.; Armstrong, Deborah K.; Trimble, Edward L.; Montz, F. J. (2002): Survival Effect of Maximal Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Carcinoma During the Platinum Era: A Meta-Analysis. In: *JCO* 20 (5), S. 1248–1259. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248.
- Burger, Robert A.; Brady, Mark F.; Bookman, Michael A.; Fleming, Gini F.; Monk, Bradley J.; Huang, Helen et al. (2011): Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. In: *N Engl J Med* 365 (26), S. 2473–2483. DOI: 10.1056/NEJMoal104390.
- Burges, Alexander; Schmalfeldt, Barbara (2011): Ovarialkarzinom. In: *Dtsch Arztebl International* 108 (38), S. 635–641. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0635.
- Camatte, Sophie; Morice, Philippe; Thoury, Anne; Fourchette, Virgine; Pautier, Patricia; Lhomme, Catherine et al. (2004): Impact of surgical staging in patients with macroscopic “stage I” ovarian borderline tumours: analysis of a continuous series of 101 cases. In: *European Journal of Cancer* 40 (12), S. 1842–1849. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.04.017.
- Can, Nhu Thuy T.; Robertson, Patricia; Zaloudek, Charles J.; Gill, Ryan M. (2013): Cervical Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Placenta. In: *International Journal of Gynecological Pathology* 32 (5). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2013/09000/Cervical\\_Squamous\\_Cell\\_Carcinoma\\_Metastatic\\_to.12.aspx](https://journals.lww.com/intjgynpathology/Fulltext/2013/09000/Cervical_Squamous_Cell_Carcinoma_Metastatic_to.12.aspx).
- Cardonick, Elyce; Iacobucci, Audrey (2004): Use of chemotherapy during human pregnancy. In: *The Lancet Oncology* 5 (5), S. 283–291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.
- Chang, Suk-Joon; Hodeib, Melissa; Chang, Jenny; Bristow, Robert E. (2013): Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian

cancer: A meta-analysis. In: *Gynecologic Oncology* 130 (3), S. 493–498. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.05.040.

Cohen-Kerem, Raanan; Railton, Craig; Oren, Dana; Lishner, Michael; Koren, Gideon (2005): Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. In: *The American Journal of Surgery* 190 (3), S. 467–473. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.033.

Coleman, Robert L.; Brady, Mark F.; Herzog, Thomas J.; Sabbatini, Paul; Armstrong, Deborah K.; Walker, Joan L. et al. (2017): Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 18 (6), S. 779–791. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6.

Damm, Oliver; Horn, Johannes; Mikolajczyk, Rafael T.; Kretzschmar, Mirjam E. E.; Kaufmann, Andreas M.; Deleré, Yvonne et al. (2017): Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in Germany. In: *Cost Effectiveness and Resource Allocation : C/E* 15, S. 18. DOI: 10.1186/s12962-017-0080-9.

De Hullu, J. A.; van der Zee, A.G.J. (2006): Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. In: *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 60 (1), S. 38–58. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.02.008.

Demir, Ramazan; Seval, Yasemin; Huppertz, Berthold (2007): Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. In: *Acta Histochemica* 109 (4), S. 257–265. DOI: 10.1016/j.acthis.2007.02.008.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2014): Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. AWMF (2017): Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 2.1.

Ditto, Antonino; Martinelli, Fabio; Bogani, Giorgio; Lorusso, Domenica; Carcangiu, Marialuisa; Chiappa, Valentina et al. (2015): Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: Comparison to standard radical surgical procedures. In: *Gynecologic Oncology* 138 (1), S. 78–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.004.

Du Andreas, Bois; Alexander, Reuss; Eric, Pujade-Lauraine; Philipp, Harter; Isabelle, Ray-Coquard; Jacobus, Pfisterer (2009): Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. In: *Cancer* 115 (6), S. 1234–1244. DOI: 10.1002/cncr.24149.

Du Bois, Andreas; Floquet, Anne; Kim, Jae-Weon; Rau, Joern; del Campo, Josep M.; Friedlander, Michael et al. (2014): Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. In: *JCO* 32 (30), S. 3374–3382. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7348.

Du Bois, Andreas; Group, For the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study; Lück, Hans-Joachim; Meier, Werner; Adams, Hans-Peter; Möbus, Volker et al. (2003): A Randomized Clinical Trial of Cisplatin/Paclitaxel Versus

Carboplatin/Paclitaxel as First-Line Treatment of Ovarian Cancer. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 95 (17), S. 1320–1329. DOI: 10.1093/jnci/djg036.

Du Bois, Andreas; Kristensen, Gunnar; Ray-Coquard, Isabelle; Reuss, Alexander; Pignata, Sandro; Colombo, Nicoletta et al. (2016): Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 17 (1), S. 78–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00366-6.

Duncan, M. F.R.C.P. Peter G.D.; Pope, M. F.R.C.P. William D. B.D.; Cohen, M. M.H.Sc. F.R.C.P. Marsha M.D.; Greer, B. NancyA. (1986): Fetal Risk of Anesthesia and Surgery during Pregnancy. In: *Anesthesiology* 64 (6), S. 790–794.

Ebert, U.; Löffler, H.; Kirch, W. (1997): Cytotoxic therapy and pregnancy. In: *Pharmacology & Therapeutics* 74 (2), S. 207–220. DOI: 10.1016/S0163-7258(97)82004-9.

Eysbouts, Y. K.; Bulten, J.; Ottevanger, P. B.; Thomas, C.M.G.; Kate-Booij, M. J. ten; van Herwaarden, A. E. et al. (2016): Trends in incidence for gestational trophoblastic disease over the last 20 years in a population-based study. In: *Gynecologic Oncology* 140 (1), S. 70–75. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.014.

Faught, Wylam; Jeffrey, John; Bryson, Peter; Dawson, Lesa; Helewa, Michael; Kwon, Janice et al. (2006): Management of Squamous Cell Cancer of the Vulva. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 28 (7), S. 640–645. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32197-1.

Fenton, Tanis R.; Kim, Jae H. (2013): A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. In: *BMC Pediatrics* 13 (1), S. 59. DOI: 10.1186/1471-2431-13-59.

Ferlay, Jacques; Soerjomataram, Isabelle; Dikshit, Rajesh; Eser, Sultan; Mathers, Colin; Rebelo, Marise et al. (2015): Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. In: *International Journal of Cancer* 136 (5), E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.

Ferrandina, Gabriella; Distefano, Mariagrazia; Testa, Antonia; Vincenzo, Rosa de; Scambia, Giovanni (2005): Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: Case report and literature review. In: *Gynecologic Oncology* 97 (2), S. 693–696. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.02.011.

Ferrara, Napoleone; Carver-Moore, Karen; Chen, Helen; Dowd, Mary; Lu, Lucy; O'Shea, K. Sue et al. (1996): Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. In: *Nature* 380, 439 EP -.

Ferrioli, Domenico; Buenerd, Annie; Marchiolè, Pierangelo; Constantini, Sergio; Venturini, Pier Luigi; Mathevet, Patrice (2012): Early Invasive Cervical Cancer During Pregnancy: Different Therapeutic Options to Preserve Fertility. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 22 (5). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2012/06000/Early\\_Invasive\\_Cervical\\_Cancer\\_During\\_Pregnancy\\_22.aspx](https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2012/06000/Early_Invasive_Cervical_Cancer_During_Pregnancy_22.aspx).

FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers (2003). In: *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 70 (2), S. 209–262.

- Gershenson, David M. (2005): Fertility-Sparing Surgery for Malignancies in Women. In: *JNCI Monographs* 2005 (34), S. 43–47. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgi011.
- Ghurani, Giselle B.; Penalver, Manuel A. (2001): An update on vulvar cancer. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 185 (2), S. 294–299. DOI: 10.1067/mob.2001.117401.
- Gordon, Alan N.; Fleagle, John T.; Guthrie, David; Parkin, David E.; Gore, Martin E.; Lacave, Angel J. (2001): Recurrent Epithelial Ovarian Carcinoma: A Randomized Phase III Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin Versus Topotecan. In: *JCO* 19 (14), S. 3312–3322. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.14.3312.
- Greene, Michael F.; Longo, Dan L. (2015): Cautious Optimism for Offspring of Women with Cancer during Pregnancy. In: *N Engl J Med* 373 (19), S. 1875–1876. DOI: 10.1056/NEJMe1512188.
- Grimm, Donata; Woelber, Linn; Trillsch, Fabian; Keller-v.Amsberg, Gunhild; Mahner, Sven (2014): Clinical management of epithelial ovarian cancer during pregnancy. In: *European Journal of Cancer* 50 (5), S. 963–971. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.020.
- Gungorduk, K.; Sahbaz, A.; Ozdemir, A.; Gokcu, M.; Sancı, M.; Köse, M. F. (2016): Management of cervical cancer during pregnancy. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 36 (3), S. 366–371. DOI: 10.3109/01443615.2015.1065235.
- Hampl, Monika; Deckers-Figiel, Stella; Hampl, Juergen A.; Rein, Daniel; Bender, Hans G. (2008): New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. In: *Gynecologic Oncology* 109 (3), S. 340–345. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.041.
- Han, Sileny N.; Mhallem Gziri, Mina; van Calsteren, Kristel; Amant, Frédéric (2013): Cervical cancer in pregnant women: treat, wait or interrupt? Assessment of current clinical guidelines, innovations and controversies. In: *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 5 (4), S. 211–219. DOI: 10.1177/1758834013494988.
- Harter, Philipp; Sehouli, Jalid; Reuss, Alexander; Hasenburg, Annette; Scambia, Giovanni; Cibula, David et al. (2011): Prospective Validation Study of a Predictive Score for Operability of Recurrent Ovarian Cancer: The Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A Project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 21 (2). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2011/02000/Prospective\\_Validation\\_Study\\_of\\_a\\_Predictive\\_Score.15.aspx](https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2011/02000/Prospective_Validation_Study_of_a_Predictive_Score.15.aspx).
- Hauptmann, Steffen; Friedrich, Katrin; Redline, Raymond; Avril, Stefanie (2016): Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. In: *Virchows Archiv* 470 (2), S. 125–142. DOI: 10.1007/s00428-016-2040-8.
- HEINTZ, A. P.M.; ODICINO, F.; MAISONNEUVE, P.; QUINN, M. A.; BENEDET, J. L.; CREASMAN, W. T. et al. (2006): Carcinoma of the Ovary. In: *26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer* 95, S161-S192. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60033-7.
- Horn, L.-C; Schierle, Katrin; Schmidt, Dietmar; Ulrich, U.; Wittekind, C. (2009): Neues TNM/FIGO-Staging-System für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne

- Müller'sche Mischtumoren (MMMT) des Uterus. In: *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde - GEBURTSH FRAUENHEILK* 69. DOI: 10.1055/s-0029-1240644.
- Horn, L-C; Vogel, M. (2004): [Gestational trophoblastic disease. Non-villous forms of gestational trophoblastic disease]. In: *Der Pathologe* 25 (4), S. 281–291. DOI: 10.1007/s00292-004-0702-9.
- Horowitz, Neil S.; Miller, Austin; Rungruang, Bunja; Richard, Scott D.; Rodriguez, Noah; Bookman, Michael A. et al. (2015): Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182. In: *Journal of Clinical Oncology* 33 (8), S. 937–943. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3106.
- Hubalek, Michael; Smekal-Schindelwig, Caecilia; Zeimet, Alain G.; Sergi, Consolato; Brezinka, Christoph; Mueller-Holzner, Elisabeth; Marth, Christian (2007): Chemotherapeutic treatment of a pregnant patient with ovarian dysgerminoma. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics* 276 (2), S. 179–183. DOI: 10.1007/s00404-007-0328-2.
- Hummeida, Moawia E.; Hamad, Kamal; Gadir, Abdel Fatah Abdel; Ali, AbdelAzim A. (2015): Ovarian Cancer During Pregnancy: A Case Report and Literature Review. In: *Clinics and Practice* 5 (2), S. 727. DOI: 10.4081/cp.2015.727.
- Insinga, Ralph P.; Liaw, Kai-Li; Johnson, Lisa G.; Madeleine, Margaret M. (2008): A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types among Cervical, Vaginal, and Vulvar Precancers and Cancers in the United States. In: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (7), S. 1611. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2922.
- Islam, S.; Mukhopadhyay, L.; Howells, R. (2012): Neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery for stage 1B cervical cancer in pregnancy. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 32 (2), S. 191–192. DOI: 10.3109/01443615.2011.645094.
- Iwami, Nanako; Ishioka, Shin-ichi; Endo, Toshiaki; Baba, Tsuyoshi; Nagasawa, Kunihiko; Takahashi, Madoka et al. (2011): First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant Japanese woman. In: *International Journal of Clinical Oncology* 16 (6), S. 737–740. DOI: 10.1007/s10147-011-0209-3.
- Joura, Elmar; Lösch, A.; G Haider-Angeler, M.; Breiteneker, Gerhard; Leodolter, Sepp (2000): Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. In: *The Journal of reproductive medicine* 45. DOI: 10.1097/00006254-200101000-00016.
- Karam, Amer; Feldman, Nancy; Holschneider, Christine H. (2007): Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. In: *Nature Clinical Practice Oncology* 4, 375 EP -.
- Kemp, Z.; Ledermann, J. A. (2013): Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. In: *International Journal of Women's Health* 5, S. 45–51. DOI: 10.2147/IJWH.S30231.
- Khashoggi, Tariq (2004): Prevalence of gestational trophoblastic disease. A single institution experience. In: *Saudi medical journal* 24.

- Kolomainen, D. F.; Bradley, R. J.; Larsen-Disney, P.; Shepherd, J. H. (2013): Radical vaginal trachelectomy at 16 weeks' gestation: A case report. In: *Gynecologic Oncology Case Reports* 5, S. 28–30. DOI: 10.1016/j.gynor.2013.03.001.
- Kotsopoulos, Joanne; Lubinski, Jan; Salmena, Leonardo; Lynch, Henry T.; Kim-Sing, Charmaine; Foulkes, William D. et al. (2012): Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. In: *Breast Cancer Research* 14 (2), R42. DOI: 10.1186/bcr3138.
- Le, T.; Kennedy, E. B.; Dodge, J.; Elit, L. (2016): Follow-up of patients who are clinically disease-free after primary treatment for fallopian tube, primary peritoneal, or epithelial ovarian cancer: a Program in Evidence-Based Care guideline adaptation. In: *Current Oncology* 23 (5), S. 343–350. DOI: 10.3747/co.23.3042.
- Ledermann, Jonathan; Harter, Philipp; Gourley, Charlie; Friedlander, Michael; Vergote, Ignace; Rustin, Gordon et al. (2012): Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. In: *N Engl J Med* 366 (15), S. 1382–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535.
- Ledermann, Jonathan; Harter, Philipp; Gourley, Charlie; Friedlander, Michael; Vergote, Ignace; Rustin, Gordon et al. (2014): Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by <em>BRCA</em> status in a randomised phase 2 trial. In: *The Lancet Oncology* 15 (8), S. 852–861. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
- Lindel, Katja (2019): Kapitel 16 - Ovarialkarzinom. In: Frank Giordano, Frederik Wenz, Markus Bohrer Mannheim, Daniel BÄ¼rger Mannheim, Sven Clausen Mannheim, Katharina Fleckenstein Mannheim et al. (Hg.): *Strahlentherapie kompakt* (Dritte Ausgabe). Munich: Urban & Fischer, S. 161–166.
- Loibl, Sibylle; Han, Sileny N.; Minckwitz, Gunter von; Bontenbal, Marijke; Ring, Alistair; Giermek, Jerzy et al. (2012): Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. In: *The Lancet Oncology* 13 (9), S. 887–896. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70261-9.
- Meffert, Jeffrey J.; Davis, Brian M.; Grimwood, Ronald E. (1995): Lichen sclerosus. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 32 (3), S. 393–416. DOI: 10.1016/0190-9622(95)90060-8.
- Mir, Olivier; Berveiller, Paul; Stanislas, Ropert; François, Goffinet; François, Goldwasser (2008): Use of platinum derivatives during pregnancy. In: *Cancer* 113 (11), S. 3069–3074. DOI: 10.1002/cncr.23935.
- Morice, Philippe; Denschlag, Dominik; Rodolakis, Alex; Reed, Nick; Schneider, Achim; Kesic, Vesna; Colombo, Nicoletta (2011): Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology About the Conservative Management of Ovarian Malignant Tumors. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 21 (5).  
 Online verfügbar unter  
[https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2011/07000/Recommendations\\_of\\_the\\_Fertility\\_Task\\_Force\\_of\\_the.28.aspx](https://journals.lww.com/ijgc/Fulltext/2011/07000/Recommendations_of_the_Fertility_Task_Force_of_the.28.aspx).
- Morice, Philippe; Uzan, Catherine; Gouy, Sebastien; Verschraegen, Claire; Haie-Meder, Christine (2012): Gynaecological cancers in pregnancy. In: *The Lancet* 379 (9815), S. 558–569. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60829-5.

- Ngan, Hextan Y. S.; Seckl, Michael J.; Berkowitz S, Ross S; Yang, Xiang; Golfier, Francois; Sekharan, K. P.; Lurain, John R. (2015): Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. In: *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 131 (S2), S123-S126. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.008.
- Ødegaard, Elin; Cathrine Staff, Anne; Langebrekke, Anton; Engh, Vibeke; Onsrud, Mathias (2007): Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 86 (5), S. 620–626. DOI: 10.1080/00016340701286934.
- Ozols, Robert F.; Bundy, Brian N.; Greer, Benjamin E.; Fowler, Jeffrey M.; Clarke-Pearson, Daniel; Burger, Robert A. et al. (2003): Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. In: *JCO* 21 (17), S. 3194–3200. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.153.
- Peccatori, F. A.; Azim, H. A., JR; Orecchia, R.; Hoekstra, H. J.; Pavlidis, N.; Kesic, V. et al. (2013): Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. In: *Annals of Oncology* 24 (suppl\_6), vi160-vi170. DOI: 10.1093/annonc/mdt199.
- Perren, Timothy J.; Swart, Ann Marie; Pfisterer, Jacobus; Ledermann, Jonathan A.; Pujade-Lauraine, Eric; Kristensen, Gunnar et al. (2011): A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. In: *N Engl J Med* 365 (26), S. 2484–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799.
- Petru, Edgar; Jonat, Walter; Fink, Daniel (2005): *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie*. 1. Aufl. s.l.: Springer-Verlag.
- Pfleiderer A. (1996): *Malignome des Ovars* In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (eds.) *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Spezielle gynäkologische Onkologie*. 3. Aufl. 12 Bände: Urban & Schwarzenberg.
- Piccart, Martine J.; Bertelsen, Kamma; James, Keith; Cassidy, Jim; Mangioni, Constantino; Simonsen, Ernst et al. (2000): Randomized Intergroup Trial of Cisplatin–Paclitaxel Versus Cisplatin–Cyclophosphamide in Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 92 (9), S. 699–708. DOI: 10.1093/jnci/92.9.699.
- Qin, Meng; Jin, Ying; Ma, Li; Zhang, Yan-Yan; Pan, Ling-Ya (2017): The role of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. In: *Oncotarget* 9 (9), S. 8614–8628. DOI: 10.18632/oncotarget.23808.
- Redman, C. W. (1984): Maternal plasma volume and disorders of pregnancy. In: *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 288 (6422), S. 955–956.
- Reinhaller, A.; Leodolter, S. (2008): *Vulvakarzinom*. In: Michael Gnant und Peter M. Schlag (Hg.): *Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis*. Vienna: Springer Vienna, S. 441–447.

- Rob, Lukas; Skapa, Petr; Robova, Helena (2011): Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. In: *The Lancet Oncology* 12 (2), S. 192–200. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70084-X.
- Schauer, Christian; Zeimet, Alain G. (Hg.) (2019): Manual der gynäkologischen Onkologie.
- Schmeler, Kathleen M.; Frumovitz, Michael; Ramirez, Pedro T. (2011): Conservative management of early stage cervical cancer: Is there a role for less radical surgery? In: *Gynecologic Oncology* 120 (3), S. 321–325. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.12.352.
- Schmoll, Hans-Joachim (2006): Kompendium internistische Onkologie // Indikationen, Therapiekonzepte und spezielle Therapiemodalitäten (aus Teil 2 und Teil 1). Standards in Diagnostik und Therapie. Vierte, völlig überarbeitete und erweiterte Auflage // 4., völlig überarb. und erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; Springer Medizin Verl. (Kompendium internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie / H.-J. Schmoll ... (Hrsg) ; Teil 3).
- Seckl, Michael J.; Sebire, Neil J.; Berkowitz, Ross S. (2010): Gestational trophoblastic disease. In: *The Lancet* 376 (9742), S. 717–729. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60280-2.
- Serkies, Krystyna; Węgrzynowicz, Ewa; Jassem, Jacek (2011): Paclitaxel and cisplatin chemotherapy for ovarian cancer during pregnancy: case report and review of the literature. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics* 283 (1), S. 97–100. DOI: 10.1007/s00404-011-1855-4.
- Shylasree, T. S.; Bryant, Andrew; Howells, Robert E. J. (2011): Chemoradiation for advanced primary vulval cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (4), CD003752-CD003752. DOI: 10.1002/14651858.CD003752.pub3.
- Sibylle, Loibl; Gunter, Minckwitz von; Karin, Gwyn; Paul, Ellis; U, Blohmer Jens; Brigitte, Schlegelberger et al. (2005): Breast carcinoma during pregnancy. In: *Cancer* 106 (2), S. 237–246. DOI: 10.1002/cncr.21610.
- Sioutas, A.; Schedvins, K.; Larson, B.; Gemzell-Danielsson, K. (2011): Three cases of vaginal radical trachelectomy during pregnancy. In: *Gynecologic Oncology* 121 (2), S. 420–421. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.12.357.
- Sood, Anil K.; Shahin, Mark S.; Sorosky, Joel I. (2001): Paclitaxel and Platinum Chemotherapy for Ovarian Carcinoma during Pregnancy. In: *Gynecologic Oncology* 83 (3), S. 599–600. DOI: 10.1006/gy.2001.6439.
- Sood, Anil K.; Sorosky, Joel I.; Mayr, Nina; Anderson, Barrie; Buller, Richard E.; Niebyl, Jennifer (2000): Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. In: *Obstetrics & Gynecology* 95 (6, Part 1), S. 832–838. DOI: 10.1016/S0029-7844(00)00789-4.
- Tempfer, Clemens (2016): Überarbeitete Leitlinie gibt Orientierung. In: *gynäkologie + geburtshilfe* 21, S. 21–27. DOI: 10.1007/s15013-016-0899-8.
- Teresi, Mary E.; Crom, William R.; Choi, Kyung E.; Mirro, Joseph; Evans, William E. (1987): Methotrexate bioavailability after oral and intramuscular administration in children. In: *The Journal of Pediatrics* 110 (5), S. 788–792. DOI: 10.1016/S0022-3476(87)80025-2.

- Timmerman, Dirk; Ameye, Lieveke; Fischerova, Daniela; Epstein, Elisabeth; Melis, Gian Benedetto; Guerriero, Stefano et al. (2010): Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. In: *BMJ* 341, c6839-c6839. DOI: 10.1136/bmj.c6839.
- Torre, Lindsey A.; Bray, Freddie; Siegel, Rebecca L.; Ferlay, Jacques; Lortet-Tieulent, Joannie; Jemal, Ahmedin (2015): Global cancer statistics, 2012. In: *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65 (2), S. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- Trimbos, Baptist; Timmers, Petra; Pecorelli, Sergio; Coens, Corneel; Ven, Koen; Burg, Maria; Casado, Antonio (2010): Surgical Staging and Treatment of Early Ovarian Cancer: Long-term Analysis From a Randomized Trial. In: *Journal of the National Cancer Institute* 102. DOI: 10.1093/jnci/djq149.
- Trimbos, J. Baptist; Collaborators, For the EORTC–ACTION; Vergote, Ignace; Bolis, Giorgio; Vermorken, Jan B.; Mangioni, Constantino et al. (2003): Impact of Adjuvant Chemotherapy and Surgical Staging in Early-Stage Ovarian Carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm Trial. In: *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 95 (2), S. 113–125. DOI: 10.1093/jnci/95.2.113.
- Ungár, László; Smith, J. Richard; Pálfalvi, László; Del Priore, Giuseppe (2006): Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. In: *Obstetrics and gynecology* 108 (3 Pt 2), S. 811–814. DOI: 10.1097/01.AOG.0000216015.15415.5f.
- van Calsteren, K. (2010): Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. In: *Facts, Views & Vision in ObGyn* 2 (4), S. 278–286.
- van Calsteren, Kristel; Heyns, Liesbeth; Smet, Frank de; van Eycken, Liesbet; Gziri, Mina Mhallem; van Gemert, Willemijn et al. (2010): Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes. In: *JCO* 28 (4), S. 683–689. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.2801.
- Van Calsteren K, Verbesselt R, Verhaeghe J, Paridaens R, Vergote J, de Hoon J, Amant F (2007): Abstract 14th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), Berlin.
- van de Neiuwenhof, P H.; Vanham, D M. A. P.; Lotgering, K F.; Massuger, G L. F. A. (2008): First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. In: *International Journal of Gynecological Cancer* 18 (6), S. 1381–1385. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2008.01193.x.
- van der Burg, Maria E.L.; van Lent, Mat; Buyse, Marc; Kobienska, Anna; Colombo, Nicoletta; Favalli, Giuseppe et al. (1995): The Effect of Debulking Surgery after Induction Chemotherapy on the Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. In: *N Engl J Med* 332 (10), S. 629–634. DOI: 10.1056/NEJM199503093321002.
- van Kristel, Calsteren; René, Verbesselt; Nelleke, Ottevanger; Michael, Halaska; Liesbeth, Heyns; van Rieta, Bree et al. (2010): Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 89 (10), S. 1338–1345. DOI: 10.3109/00016349.2010.512070.

- Vergote, Ignace; Tropé, Claes G.; Amant, Frédéric; Kristensen, Gunnar B.; Ehlen, Tom; Johnson, Nick et al. (2010): Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer. In: *N Engl J Med* 363 (10), S. 943–953. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806.
- Vessey, M. P.; Painter, R. (1995): Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives-findings in a large cohort study. In: *British Journal of Cancer* 71 (6), S. 1340–1342.
- Weber, Sarah; McCann, Christopher K.; Boruta, David M.; Schorge, John O.; Growdon, Whitfield B. (2011): Laparoscopic Surgical Staging of Early Ovarian Cancer. In: *Reviews in Obstetrics and Gynecology* 4 (3-4), S. 117–122.
- Weisz, Boaz; Schiff, Eugene; Lishner, M. (2001): Cancer in pregnancy: Maternal and fetal implications. In: *Human reproduction update* 7. DOI: 10.1093/humupd/7.4.384.
- Wiebe, Valerie J.; Sipila, Pirkko E.H. (1994): Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. In: *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 16 (2), S. 75–112. DOI: 10.1016/1040-8428(94)90043-4.
- Williams, Laura; Brunetto, Virginia L.; Yordan, Edgardo; DiSaia, Philip J.; Creasman, William T. (1997): Secondary Cytoreductive Surgery at Second-Look Laparotomy in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. In: *Gynecologic Oncology* 66 (2), S. 171–178. DOI: 10.1006/gyno.1997.4806.
- Winter-Roach, Brett A.; Kitchener, Henry C.; Dickinson, Heather O. (2009): Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3). DOI: 10.1002/14651858.CD004706.pub3.
- Yang, Kathleen Y. (2012): Abnormal Pap Smear and Cervical Cancer in Pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology* 55 (3). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2012/09000/Abnormal\\_Pap\\_Smear\\_and\\_Cervical\\_Cancer\\_in.27.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2012/09000/Abnormal_Pap_Smear_and_Cervical_Cancer_in.27.aspx).
- Zagouri, Flora; Sergentanis, Theodoros N.; Chrysikos, Dimosthenis; Bartsch, Rupert (2013): Platinum Derivatives During Pregnancy in Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Obstetrics & Gynecology* 121 (2). Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/02000/Platinum\\_Derivatives\\_During\\_Pregnancy\\_in\\_Cervical.19.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/02000/Platinum_Derivatives_During_Pregnancy_in_Cervical.19.aspx).
- Zhou, Hong; Luo, Michelle; Schonthal, Axel; Pike, Malcolm; Stallcup, Michael; Blumenthal, Martina et al. (2002): Effect of Reproductive Hormones on Ovarian Epithelial Tumors: I. Effect. In: *Cancer biology & therapy* 1, S. 300–306. DOI: 10.4161/cbt.86.

