

Diplomarbeit

**Malignome in der Schwangerschaft – eine retrospektive
Analyse des maternalen und fetalen Outcomes**

eingereicht von

Carolin Schweighofer

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

Dr. med. univ. Nadja Taumberger

und

Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr.med.univ. Karoline Ilse Mayer-Pickel

Graz, am 15.03.2023

Eidstattliche 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 15.03.2023

Carolin Schweighofer eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, welche mich auf dem Weg der Verfassung dieser Arbeit tatkräftig begleitet haben. Mein ausdrücklicher Dank geht an meine Betreuerin Dr. med. univ. Nadja Taumberger für die ausgezeichnete Betreuung und angenehme sowie lehrreiche Zusammenarbeit.

Auch möchte ich meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung während des gesamten Studiums danken.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung	X
Abstract	XII
1. Einleitung	1
1.1. Schwangerschaftsdauer und -einteilung	1
1.2. Physiologische Veränderungen des schwangeren Körpers	1
1.2.1. Herz-Kreislauf	1
1.2.2. Hämatologie	2
1.2.3. Lunge	3
1.2.4. Niere und ableitende Harnwege	3
1.2.5. Gastrointestinaltrakt	4
1.2.6. Endokrines System	4
1.2.7. Intermediärstoffwechsel	5
1.2.8. Mamma	6
1.2.9. Genitalorgane	6
1.2.10. Haut	7
1.2.11. Skelett und Bindegewebe	8
1.3. Entwicklungsphasen des Feten	8
1.4. Malignomerkrankungen in der Schwangerschaft	9
1.4.1. Definition und Epidemiologie	9
1.4.2. Symptome, körperliche Untersuchung und ihre Schwierigkeiten	10
1.4.3. Diagnostik während der Schwangerschaft und ihre Schwierigkeiten	11
1.4.3.1. Laborparameter	11
1.4.3.2. Bildgebung	12
1.4.3.3. Röntgen	15
1.4.3.4. Computertomographie	15
1.4.3.5. Nuklearmedizinische Bildgebung	16
1.4.3.6. Sonographie	17
1.4.3.7. Magnetresonanztomographie	18

1.4.4.	Überblick über Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft	19
1.4.4.1.	Operation	19
1.4.4.2.	Radiotherapie	20
1.4.4.3.	Systemische Therapie	21
1.5.	<i>Psychologische Effekte und Überlegungen</i>	22
1.6.	<i>Ziel der Studie</i>	23
2.	<i>Material und Methoden</i>	24
2.1.	<i>Patientenkollektiv</i>	24
2.2.	<i>Einschlusskriterien</i>	24
2.3.	<i>Rekrutierung der Studienteilnehmer</i>	24
2.4.	<i>Datenerhebung und -management</i>	24
2.4.1.	Erhobene onkologische Parameter	25
2.4.2.	Erhobene geburtshilfliche Parameter	26
2.4.3.	Erhobene kindliche Parameter	26
2.5.	<i>Datenauswertung</i>	26
3.	<i>Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen</i>	27
3.1.	<i>Onkologische Parameter</i>	27
3.1.1.	Mütterliches Alter	27
3.1.2.	Arten von vorkommenden Malignomen	28
3.1.3.	Erstdiagnose vs. Diagnose eines Rezidivs	29
3.1.4.	Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt ausgewählter Karzinome des Kollektivs	29
3.1.4.1.	Mammakarzinom	29
3.1.4.2.	Malignes Melanom	30
3.1.4.3.	Hodgkin-Lymphom	30
3.1.5.	Lymphknotenbefall zum Diagnosezeitpunkt	30
3.1.6.	Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt	30
3.1.7.	Therapiemodalitäten	31
3.1.8.	Verwendete Chemotherapeutika insgesamt	31
3.1.9.	BMI bei Diagnosestellung	32
3.1.10.	Onkologischer Outcome der Mütter	33
3.2.	<i>Geburtshilfliche Parameter</i>	33
3.2.1.	Übersicht über Gravida und Parität im Patientinnenkollektiv	33

3.2.2.	Konzeptionsart _____	34
3.2.3.	Schwangerschaftsoutcome _____	34
3.2.4.	Verhältnis Einlings- vs. Mehrlingsschwangerschaft _____	35
3.2.5.	Mittleres Gestationsalter bei Diagnosestellung _____	35
3.2.6.	Mittleres fetales Gewicht bei Diagnosestellung _____	35
3.2.7.	Geburtseinleitung _____	35
3.2.8.	Mittleres Gestationsalter bei Entbindung generell _____	36
3.2.9.	Entbindungsmodus _____	36
3.2.10.	Sectio-Rate und Chemotherapie _____	37
3.2.11.	Sectio-Rate und Operation _____	37
3.2.12.	Mittleres Gestationsalter bei Entbindung je nach Therapiemodus _____	37
3.3.	<i>Kindliche Parameter</i> _____	38
3.3.1.	Mittleres Geburtsgewicht _____	38
3.3.2.	Verteilung des Geburtsgewichts bei Chemotherapie _____	38
3.3.3.	Verteilung Geburtsgewicht bei Operation _____	39
3.3.4.	Körpermaße je nach Therapiemodus _____	40
3.3.5.	Übersicht APGAR-Score insgesamt _____	40
3.3.6.	Übersicht APGAR-Score nach Therapiemodalität _____	41
3.3.7.	Nachsorge Kinder _____	41
3.3.8.	Kindliches Outcome _____	41
4.	<i>Diskussion</i> _____	42
	<i>Literaturverzeichnis</i> _____	54

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomographie
ER	Östrogenrezeptor
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GA	Gestationsalter
HPL	Humanes Plazentalaktogen
INCIP	International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine growth retardation
IVH	Intraventrikuläre Blutung
LH	Luteinisierendes Hormon
MBRRACE-UK	Mother and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK
MRT	Magnetresonanztomographie
n.a.	not available, no answer, not applicable
Nadir	Tiefstwert von Messwerten
neg.	negativ
NO	Stickstoff-Monoxid
NW	Nebenwirkungen
OP	Operation
p.c.	post conceptionem
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pos.	positiv
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PR	Progesteronrezeptor
PTH	Parathormon
SGA	Small for gestational age
SLNB	Sentinel-Lymphknoten-Biopsie

SSW	Schwangerschaftswoche
TSH	Thyreoida-stimulierendes-Hormon
TBG	Thyroxin-bindendes-Hormon
US	Ultraschall
T	Tesla
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Studienvergleich Inzidenzen Malignome in der Schwangerschaft (12).....	9
Abbildung 2 überschneidende Symptome Schwangerschaft und Malignom (21).....	10
Abbildung 3. MMBRACE Key Messages im Umgang mit Schwangeren mit Malignom (20).....	11
Abbildung 4 Grenzwerte Strahlendosen während der Schwangerschaft (28).....	13
Abbildung 5 Strahlungsdosen verschiedener bildgebener Verfahren (28).....	14
Abbildung 6 ACR und ACOG Meinungen zur Durchführung eines MRT's (39).....	19
Abbildung 7 Fallverteilung nach Jahren 2017-2020.....	27
Abbildung 8 Altersverteilung Patientinnenkollektiv.....	28
Abbildung 9 Malignomverteilung Patientinnenkollektiv.....	28
Abbildung 10 Vergleich Ersttumor vs. Tumorrezidiv.....	29
Abbildung 11 Lymphknotenbefall zu Diagnosezeitpunkt.....	30
Abbildung 12 Metastasenbildung zu Diagnosezeitpunkt.....	31
Abbildung 13 Therapiemodalitäten.....	31
Abbildung 14 Überblick über verabreichte Chemotherapeutika.....	32
Abbildung 15 BMI zum Zeitpunkt der Diagnosesstellung.....	32
Abbildung 16 Übersicht über onkologisches maternales Outcome Ende 2020.....	33
Abbildung 17 Übersicht Konzeption.....	34
Abbildung 18 Verhältnis Einling- vs. Mehrlingsschwangerschaft.....	35
Abbildung 19 Übersicht Geburtseinleitung.....	36
Abbildung 20 Übersicht Entbindungsmodus.....	36
Abbildung 21 Geburtsgewichte.....	38
Abbildung 22 Verteilung der Geburtsgewichte bei Chemotherapie.....	39
Abbildung 23 Verteilung der Geburtsgewichte bei Operation.....	39
Abbildung 24 Verteilung der APGAR-Score insgesamt.....	40

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Überblick Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt Mammakarzinom.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 2 Überblick Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt malignes Melanom</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 3 Überblick Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt malignes Melanom</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 4 Übersicht Gravida im Patientinnenkollektiv</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 5 Übersicht Parität im Patientinnenkollektiv</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 6 Sectio-Rate und Chemotherapie.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 7 Sectio-Rate und Operation</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 8 Mittleres Gestationsalter bei Entbindung je nach Therapiemodus.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 9 Kindliche Körpermaße nach jeweiligen Therapiemodus</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 10 Übersicht APGAR-Score nach jeweiligen Therapiemodus</i>	<i>41</i>

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund:

1-2/1000 schwangere Frauen pro Jahr erhalten die Diagnose eines Malignoms, dies sind europaweit ca. 2500-5000 Fälle jährlich. Die Erstdiagnose eines Malignoms in der Schwangerschaft nimmt an Häufigkeit zu, nicht zuletzt aufgrund verbesserter Vorsorgeuntersuchungen und -programme sowie steigenden maternalen Alters bei Eintreten der ersten Schwangerschaft. Die Therapie stellt in der Schwangerschaft eine besondere interdisziplinäre Herausforderung sowie psychische und physische Belastung der betroffenen Frau und ihres Umfeldes dar.

Methoden:

Die Studie ist eine retrospektive Datenanalyse. Das Patientenkollektiv setzt sich aus allen Frauen zusammen, welche in den Jahren 2017 bis 2020 an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des LKH Graz aufgrund eines Malignoms während oder in zeitlichem Zusammenhang mit der Schwangerschaft, behandelt wurden. Bei der Datenerhebung kamen die elektronischen Krankenakten samt OP-Berichte der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Frauenklinik des LKH Graz und Informationsprogramme wie openMEDOCS und PIA zum Einsatz. Die anonymisierten Daten wurden mittels Microsoft Excel einer deskriptiven Statistik unterzogen und anhand von Diagrammen graphisch veranschaulicht.

Ergebnisse:

Es wurden insgesamt 12 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Unter den Krankheitsbildern befinden sich sechs verschiedene Malignomarten. In fünf Fällen wurde ein Mammakarzinom, bei jeweils zwei Patientinnen ein Hodgkin-Lymphom bzw. malignes Melanom diagnostiziert. Einmalig traten im Patientinnenkollektiv Vulvakarzinom, Schilddrüsenkarzinom und Zervixkarzinom auf. In 11 Fällen handelte es sich um die Erstdiagnose der Erkrankung. Bei zwei Frauen konnte jeweils eine Metastasierung bzw. ein Lymphknotenbefall festgestellt werden. Als Therapiemodalitäten kamen Operation, Chemotherapie sowie die Möglichkeit keiner Therapie zur Anwendung. Zu Ende der Studie konnte bei einer Patientin ein Rezidiv festgestellt werden, alle anderen Frauen befanden sich Ende 2020 in kompletter Remission oder in Regression. Unter den 13 Neugeborenen befindet sich ein Zwillingsspaar. Es kamen im untersuchten

Patientenkollektiv kein Abort und kein IUFT vor. 7/12 (58%) Entbindungen fanden per sectionem statt. Das mittlere Geburtsgewicht liegt bei 2966g. Zwei Kinder mussten nach Geburt bei IVH Grad 2, Hypoglykämien, Polyglobulie und aufgrund von Frühgeburtlichkeit auf die Intensivstation übernommen werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes ist kein Kind verstorben.

Diskussion:

Ziel dieser Studie war es, durch die Zusammenfassung der aktuellen nationalen und internationalen Empfehlungen sowie durch die retrospektive Auswertung unseres Kollektives von 2017 bis 2020 eine Übersicht über die aktuellen Studienergebnisse, Leitlinien, Therapieempfehlungen sowie fetale und maternale Outcomes zu bieten. Die Menge an Fällen zeigt die Seltenheit der Konstellation Schwangerschaft und Erkrankung an einem Malignom auf und ebenfalls die damit verbundene, interdisziplinäre Herausforderung. Diagnostik und Therapie sollten, soweit möglich, wie bei einer nicht schwangeren Patientin durchgeführt werden und die Patientinnen immer an ein Zentrum überwiesen werden. Die einzeln untersuchten Parameter entsprechen weitestgehend der vorhandenen Literatur. Jedoch fehlen insbesondere kindliche Langzeitdaten, um noch konkretere Aussagen bezüglich des kindlichen Outcomes und der Entwicklung stellen zu können.

Abstract

Background:

1-2/1000 pregnant women per year receive a diagnosis of malignancy, this is about 2500-5000 cases per year across Europe. The first diagnosis of a malignancy in pregnancy is increasing in frequency, not least due to improved screening examinations and programs as well as increasing maternal age at the onset of the first pregnancy. The therapy in pregnancy is a special interdisciplinary challenge as well as a psychological and physical burden for the affected woman and her environment.

Methods:

The study is a retrospective data analysis. The patient collective consists of all women who were treated at the Department of Gynecology and Obstetrics of the LKH Graz in the years 2017 to 2020 due to a malignancy during or in temporal connection with pregnancy. The electronic medical records including OR reports of the Department of Gynecology and Obstetrics of the Women's Hospital of LKH Graz and information programs such as openMEDOCS and PIA were used for data collection. The anonymized data were subjected to descriptive statistics using Microsoft Excel and graphically illustrated by means of diagrams.

Results:

A total of 12 patients were included in the study. The clinical pictures include six different types of malignancy. In five cases, breast carcinoma was diagnosed, and in two patients each, Hodgkin's lymphoma and malignant melanoma were diagnosed. Vulvar carcinoma, thyroid carcinoma and cervical carcinoma occurred once in the patient group. In 11 cases it was the first diagnosis of the disease. In each case, metastasis or lymph node involvement was detected in two women. Therapy modalities included surgery, chemotherapy, and the option of no therapy. At the end of the study, one patient had a relapse, all other women were in complete remission or regression at the end of 2020. Among the 13 newborns, there is one set of twins. No miscarriage or IUFT occurred in the patient population studied. 7/12 (58%) deliveries took place per sectionem. The mean birth weight was 2966g. Two infants had to be transferred to the intensive care unit after birth for IVH grade 2, hypoglycemia, polyglobulia and due to prematurity. No child died within the observation period.

Discussion:

The aim of this study was to provide an overview of current study results, guidelines, treatment recommendations, and fetal and maternal outcomes by summarizing current national and international recommendations and retrospectively evaluating our collective from 2017 to 2020. The amount of cases shows the rarity of the constellation of pregnancy and disease from a malignancy and likewise the associated, interdisciplinary challenge. Diagnostics and therapy should, as far as possible, be performed as in a non-pregnant patient and patients should always be referred to a center. The individually studied parameters largely correspond to the existing literature. However, there is a lack of long-term data, especially in children, to make more concrete statements regarding the child's outcome and development.

1. Einleitung

1.1. Schwangerschaftsdauer und -einteilung

Eine normale Schwangerschaft wird mit einer Zeitspanne von 280 Tagen definiert, was 40 Schwangerschaftswochen entspricht. Die Berechnung des genauen Geburtstermins basiert auf dem ersten Tag der letzten Menstruationsblutung. Es wird die „Naegele-Regel“ angewandt: 1. Tag der letzten Menstruationsblutung – 3 Kalendermonate + 7 Tage + 1 Jahr.

(1) Eine geläufige Einteilung der Gravidität neben Wochen oder Monaten ist die Einteilung in Schwangerschaftsdritteln, sogenannte Trimena. Dabei umfasst ein Trimenon den Zeitraum von 3 Monaten bzw. 13 Wochen. (2)

1.2. Physiologische Veränderungen des schwangeren Körpers

Der gravide Körper unterliegt in Laufe der Schwangerschaft diversen physiologischen Veränderungen. Im Folgenden soll ein grober Überblick darüber gegeben werden.

1.2.1. Herz-Kreislauf

Die Zunahme der Östrogen- und Progesteronkonzentration im Blut während der Schwangerschaft bewirkt eine Vasodilatation arterieller und venöser Gefäße. (3–5) Kompensatorisch nimmt das gesamte Blutvolumen um 30-50% zu. Gründe dafür sind eine gesteigerte Natrium- und Wasserresorption über die Niere, eine Zunahme des Herz-Minuten-Volumens durch höhere Herzfrequenzen, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und zuletzt die progesteronbedingte gesteigerte Aldosteronsynthese. (3,5,6) Eine Vergrößerung des Herzens, insbesondere des linken Ventrikels, ist die Folge.

(3) Hypotension und Tachykardie als Symptome einer akuten Blutung treten aufgrund der beschriebenen Zunahme des Blutvolumens erst ab einem Blutverlust von ca. 30% auf. (5)

Das Plasmavolumen steigt bereits frühzeitig in der Schwangerschaft und im Verhältnis zur später einsetzenden Erythropoetin-Synthese in der Niere ebenfalls stärker an. Daraus resultiert eine Schwangerschaftshydrämie, bei welcher zusätzlich noch weitere Plasmabestandteile wie Albumin vermindert sein können. (3,5,6) Die Plasmazunahme ist bei Multigravida und Zwillingschwangerschaften ausgeprägter als bei Primigravida und kann bis zu 70% betragen. (5)

Insgesamt führt der verminderte periphere Gefäßwiderstand trotz erhöhtem Herz-Minuten-Volumen und vermehrtem Plasmavolumen vor allem im 2. Trimenon zu einem Blutdruckabfall von systolisch ca. 5-11mmHg und diastolisch ca. 10-15mmHg. Tiefstwerte werden um die 20. SSW beobachtet. (5) Auch die relaxinbedingte vermehrte Freisetzung von NO, einem Vasodilatator, trägt dazu bei. (6) Ziel der genannten Veränderungen ist es, eine optimale Versorgung der uteroplazentaren Einheit und somit des Fetus zu gewährleisten, was eine entscheidende Voraussetzung für ein regelrechtes fetales Wachstum ist. (3)

In der Spätschwangerschaft kommt es durch Kompression der Vena cava aufgrund des wachsenden Uterus zu einem erhöhten Venendruck, insbesondere der unteren Extremität. In Kombination mit einem reduzierten onkotischen Plasmadrucks bilden sich häufig Knöchelödeme und eine Varikosis, die auch die Extremitäten, Vagina, Vulva und den Hämorrhoidalplexus betreffen kann. (3)

1.2.2. Hämatologie

Die gesteigerte Erythropoese um 25-30 % (5-7) und die Gewebeneubildung von Mutter und Kind während der Schwangerschaft gehen zu Lasten des Eisenstoffwechsels. Die von 10% auf 30% erhöhte intestinale Eisenresorption kann den Verbrauch nicht vollkommen kompensieren. Somit kommt es nicht selten durch den erhöhten Gesamtmehrbedarf an Eisen (800-1000mg) zu einer Leerung der Eisenspeicher. Es wird daher empfohlen mit einer ausreichenden Substitution in der Schwangerschaft zu beginnen. (3)

Die Leukozytenzahl vermehrt sich in der Schwangerschaft auf 10.000-15.000/mm³ durch die vermehrte ACTH-Ausschüttung. Dieser Parameter ist somit während der Gravidität kein sicherer Entzündungsmarker. Unverändert bleibt hingegen die Thrombozytenzahl. (3,5)

Die Produktion von prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren wie unter anderem Fibrinogen, Faktor VII, VIII und IX, X und XII wird gesteigert. (3,5) Folglich ist das Blut hyperkoaguabel, was insbesondere zusammen mit entsprechenden Risikofaktoren wie Immobilität oder Adipositas in einem 10-fach erhöhtem Risiko für Thrombosen in der Schwangerschaft und im Wochenbett resultieren kann. (3,7) Dies ist die Haupttodesursache bei werdenden Müttern. (5)

1.2.3. Lunge

Subjektive Dyspnoe ist ein Symptom in der Schwangerschaft, welches von mehr als 50% der Frauen angegeben wird und sich meist im Laufe der Gravidität verstärkt. (3,5) Für die in der Schwangerschaft vorkommende Hyperventilation sorgt zusätzlich auch der steigende Progesteronspiegel, da dieses Hormon die Respiration stimuliert. (5,6) Eine Zunahme des Atemminutenvolumens durch eine Steigerung des Tidalvolumens um 30-50% (5) führt zu einem Absinken des $p\text{CO}_2$ im Blut auf 28-32mmHg. Eine vermehrte Bikarbonat Ausscheidung über die Niere bewirkt eine metabolische Kompensation der respiratorischen Alkalose mit einem normalen pH-Wert als Folge. (3,6)

Bei fortschreitender Schwangerschaft wird die Atmung zusätzlich noch durch den Zwerchfellhochstand um ca. 4cm erschwert, welcher durch den wachsenden Fetus im Uterus entsteht. (5)

1.2.4. Niere und ableitende Harnwege

Es findet zudem eine Weitstellung der Nierenkelche, -becken und Harnleiter statt, bedingt durch Progesteron und die Kompression des wachsenden Uterus auf die harnleitenden Strukturen. (5,7) Dies kann bis zur 12. Woche postpartum anhalten. (7) Meist ist der Befund rechts ausgeprägter als links aufgrund einer häufigen Dextro-Rotation des Uterus. (3,5) Das verlangsamte Abfließen des Harns durch oben genannte Gründe begünstigen das Entstehen von Infektionen. (7)

Es ist weiter eine um 50-80% erhöhte Nierendurchblutung, dadurch bedingte Größenzunahme um ca. 1cm und eine um 35-50% gesteigerte Filtrationsrate zu beobachten. (3,5,6) Um trotzdem Homöostase zu gewährleisten, wird tubulär vermehrt Flüssigkeit rückresorbiert. (3) Serumkreatinin, Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Bicarbonat im Blut sind durch die erhöhte GFR erniedrigt. (5,6) Im Vergleich zur Normalbevölkerung scheidet die schwangere Frau mehr Glucose, Aminosäuren, Proteine und wasserlösliche Vitamine aus. (3) Auch eine Proteinurie von bis zu 300mg/24h und Glucosurie werden als normal angesehen. (3,5) Gegen Ende der Schwangerschaft hat der vergrößerte Uterus Auswirkungen auf die Blasenfunktion, was durch den nachlassenden Muskeltonus der Harnblase noch verstärkt wird. Häufiges Wasserlassen ist die Folge. (5,7)

1.2.5. Gastrointestinaltrakt

Die schwangere Frau ist anfälliger für orale Entzündungen aufgrund verschiedener Umstände. Gründe können die gering immunsupprimierende Wirkung von Progesteron, die Förderung der Fibroblastenaktivität im Mund aufgrund des durchsteigenden Östrogenspiegel und das gesteigerte Wachstum von Parodontitis-fördernden Bakterien durch erhöhte Sexualhormon-Spiegel im Blut und Speichel sein. Folge ist eine oftmals reversible Gingivitis oder auch irreversible Parodontitis mit Schmerzen und Blutungen. (8)

Weiter kann ein Ptyalismus gravidarum auftreten, eine schwangerschaftsbedingte Hypersalivation. (7) Der Speichel hat jedoch eine verminderte Pufferkapazität und einen deutlich erniedrigten pH-Wert, was zur vermehrten Ausbildung von Karies beiträgt. (8)

Eine Motilitätsabnahme und eine progesteronbedingte Tonusverminderung der glatten Muskulatur führen dazu, dass Schwangere vermehrt über Obstipation klagen, ebenfalls begünstigt durch eine vermehrte Wasserresorption durch längere Passagezeit. (6,7) Von Meteorismus, Nausea und Emesis berichten rund 50% der Patientinnen. (3)

Im ersten Drittel der Schwangerschaft ist die Magensäureproduktion deutlich erhöht. (7) Aufgrund einer gering rotierten Lage des Magens in der Schwangerschaft vermindert sich der Tonus des unteren Ösophagussphinkter. Ein Absinken des pH-Wertes des Magens um ca. 20% ist ebenfalls zu messen, was auf eine vermehrte plazentare Produktion von Gastrin zurückzuführen ist. (3,4) Diese Gegebenheiten fördern das Auftreten eines gastroösophagealen Reflux teilweise verbunden mit einer Ösophagitis. (5,6) Serumtransaminase und Bilirubin sind etwas vermindert, wohingegen die alkalische Phosphatase im Serum aufgrund einer plazentaren Produktion erhöht ist. (5)

Die Ursache von Hyperemesis gravidarum v.a. im ersten Trimester ist noch nicht exakt geklärt. Als Grund wird eine Hyperthyreose aufgrund hoher freier Thyroxin-Spiegel (T4) und durch hCG unterdrückte TSH-Werte diskutiert. (5)

Progesteron entfaltet auch an der Gallenblase seine Wirkung. Diese ist dabei häufig überdehnt und leert sich nur verzögert oder ungenügend. Die Ausbildung von Gallensteinen wird durch Stase und Galleindickung erleichtert. (3)

1.2.6. Endokrines System

Die hypothalamischen Hormone wie Gonadotropin-releasing-Hormone (GnRH) und Corticotropin-releasing Hormon (CRH) sind beide während der Schwangerschaft erhöht, da sie zusätzlich von der Plazenta gebildet werden. (5)

Der Hypophysenvorderlappen vergrößert sich in der Schwangerschaft um das Zwei- bis Dreifache aufgrund der Hypertrophie und Hyperplasie prolaktinproduzierender Zellen, was auch die erhöhten Prolaktin-Werte erklärt. (3,5) Gegen Ende der Gravidität beträgt die Konzentration bis zu 200ng/ml. Im peripheren Blut sind die Gonadotropine LH und FSH nur schwer messbar, da ihre Produktion aufgrund der negativen Rückkopplung durch die Sexualsteroiden stark verringert ist. (3)

Die Schilddrüse kann in der Frühschwangerschaft durch die Funktionssteigerung vergrößert sein. Die TSH-Werte nehmen aufgrund der ansteigenden hCG-Werte (humanes Choriongonadotropin) ab, da sich diese beiden Hormone strukturell ähneln und hCG ebenfalls die Schilddrüse anregt. (3,5) In der Schwangerschaft werden bis zu 50% mehr Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) gebildet, wobei eine vermehrte Ausschüttung des Thyroxin-bindenden Globulin (TBG) für eine euthyreote Stoffwechsellage sorgt. (3,5,6)

Eine funktionelle Hyperplasie der Nebenschilddrüse resultiert in einem Anstieg des Parathormons (PTH). Die somit vermehrte Calcium-Resorption im Darm deckt den maternalen Mehrbedarf an Calcium zum Aufbau des mütterlichen und fetalen Gewebes ab. Ein Skelett-Abbau wird durch eine Gegenregulation mittels Calcitonin verhindert. (3)

Die Schwangere befindet sich während der gesamten Zeit in einem Hyperkortisolismus (3,5) Das Gesamt- und freie Plasmacortisol vermehrt sich um das Zwei- bis Dreifache bedingt durch eine plazentare Produktion von ACTH und CRH. (3,5,6) Der biologisch aktive freie Anteil des Hormons ist deutlich erhöht.(3)

1.2.7. Intermediärstoffwechsel

Die Veränderungen verschiedener Stoffwechselforgänge verfolgen alle das Ziel, das Wachstum von Plazenta und Fetus zu unterstützen. Die Gewichtszunahme im ersten Trimenon rührt her durch die Retention von insgesamt 6,5 Litern Flüssigkeit im extravaskulären und interstitiellen Raum, die Steigerung des Blutvolumens und der Vermehrung von Brustgewebes.

Anfangs wird aufgrund einer Hyperplasie der Beta-Zellen des Pankreas vermehrt Insulin produziert bei gesteigerter Insulinempfindlichkeit. (3,5) Die so entstandene anabole Stoffwechsellage geht u.a. mit einer Neubildung von Fettgewebe einher. Im weiteren Verlauf der Gravidität steht die Deckung des zunehmenden Glukosebedarfs der Plazenta und des Fetus im Fokus. (3) Um genügend Zucker sowohl für Stoffwechsel und Wachstum des

heranwachsenden Kindes als auch für den Plazentastoffwechsel bereitstellen zu können, entwickelt der maternale Organismus einen „Glukosesparmechanismus“.

Glukokortikoide, Östrogen, Progesteron und humanes plazentares Laktogen (HPL) hemmen den Glukoseverbrauch im maternalen Organismus und regen gleichzeitig die Produktion von weiterer Glukose in der Leber an. HPL sorgt durch seine stark lipolytische Wirkung für eine Steigerung von Fettsäuren und Ketonkörpern im Plasma. Somit werden genügend Substrate für Mutter und Kind generiert. (3)

Die Nüchternblutzuckerwerte sind in der Gravität niedriger als bei nicht schwangeren Frauen, wobei der geringste Wert im 2. Trimenon auftritt. Die beobachtete zunehmende Insulinresistenz lässt sich durch die vermehrte Wirkung von Insulinantagonisten wie Glukagon und HPL erklären.(3)

1.2.8. Mamma

Die Veränderungen der Brust zielen auf eine optimale Vorbereitung für die Galaktogenese ab. Im ersten Trimenon wirken dabei Prolaktin und plazentare Steroide wie Östrogen und Progesteron stimulierend auf die Differenzierung und Expansion des Drüsenparenchyms. Der Anteil des Fettgewebes in der Brust sinkt. (3,9) Mit zunehmender Größe wandern im zweiten Trimenon Lymphozyten, eosinophile Granulozyten und Plasmazellen in das Brustgewebe ein. Die Produktion von Colostrum beginnt. Ab der 20.SSW ist die Brust soweit entwickelt, dass eine suffiziente Produktion von Milchanteilen möglich ist, sofern ein entsprechender Stimulus durch Prolaktin vorhanden ist. Während der Schwangerschaft wird die Laktation jedoch durch hohe Östrogen- und Progesteronspiegel verhindert. (9) Gegen Ende der Schwangerschaft steht neben der weiteren Colostrumproduktion wieder die Expansion der Drüsengewebsanteile im Mittelpunkt. (3,9)

Bei der Palpation ertastet man einen knorpelig veränderten Drüsenkörper, was die manuelle Untersuchung der Brust erschwert. (7) Die Areola der Mamille ist dunkler gefärbt und die Montgomery-Drüsen erscheinen prominenter. (9)

1.2.9. Genitalorgane

Während der Schwangerschaft fällt eine vermehrte Lividität der Schleimhäute von Vagina und Zervix auf, welche auf einer Zunahme der Durchblutung beruht. Weiter haben vaskuläre Veränderungen und die hormonell bedingte Flüssigkeitsretention eine Auflockerung des Gewebes von Vulva und Vagina als Folge. Die Tonus Minderung der venösen Gefäße kann

mit Varizen von Vulva und Vagina einhergehen. Häufig bemerkt die Schwangere einen vermehrten Ausfluss, welcher dem physiologischen Transsudat der Epithelzellen entspricht. Das Myometrium des Uterus nimmt im Laufe der Schwangerschaft bis zu 20-fach an Masse zu. Dies lässt sich durch eine Hypertrophie der Muskelzellen erklären, welche durch eine östrogenbedingte Stimulation der Expression von Wachstumsfaktoren wie IGF, EGF und TGF verursacht wird. Östrogen, Progesteron, Prostaglandine und ein erhöhter NO-Gehalt im Gewebe bewirken eine Auflockerung der Zervix mit Flüssigkeitseinlagerung und enzymatischer Auflösung der Faserstrukturen und Grundsubstanz. (3,7)

Aufgrund der auftretenden Zellveränderungen an der Zervix ist die Interpretation von zytologischen Untersuchungen schwieriger. Die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse ist erhöht. (10) Um den uterinen Wachstumsprozessen gerecht zu werden, erfolgt eine Weitstellung der Gefäße der Gebärmutter und somit eine Kapazitätssteigerung um den Faktor 100 auf ungefähr 500ml/min. Die Endometriumsdicke steigt gegen Ende des ersten Trimenon auf ihr Maximum ca. 7mm an. Später kommt es durch das fetale Wachstum zur Kompression der Dezidua. (3)

1.2.10. Haut

Im Bereich der Haut sind die Hauptveränderungen in der Schwangerschaft Hyperpigmentation, Veränderungen der Hautanhangsgebilde und vaskuläre Abweichungen. Die Hyperpigmentation betrifft bis zu 90% der Frauen und resultiert zum einen aus einer übermäßigen hypophysären Bildung des melanozytenstimulierenden Hormons (MSH), welches die Ablagerung von Melatonin in der Haut fördert. Zum anderen stimulieren Östrogen und Progesteron unmittelbar die Melanozyten. Meistens sind jene Areale betroffen, welche auch normalerweise stärker pigmentiert sind, wie bspw. Brustwarzen mit Warzenvorhof, äußere Genitale und Perianalregion, Pigmentnävi und Narben. (1,9) Zudem kann es zu einer sog. Linea nigra, einer Hyperpigmentation der Linea alba zwischen Nabel und Symphyse kommen. Bei Frauen mit dunkleren Hauttypen können an der Außenseite der unteren Extremität sog. Futcher- bzw. Voigt- Linien auftreten. Weiter fallen unter den Begriff der Pigmentveränderungen in der Schwangerschaft Melasma, eine Hyperpigmentierung im Bereich des Gesichtes, und Striae gravidarum, welche Frauen mit hellem Hauttyp zu 90% betreffen kann. Beiden Erscheinungen liegen u.a. hormonelle Veränderungen zugrunde. Mit Veränderungen der Hautanhangsgebilde ist z.B. der Hirsutismus als Folge einer vermehrten ovariellen Produktion von Androgenen gemeint. (11)

Als vaskuläre Veränderungen können Spider-Naevi, Palmarerytheme und die Varicosis als Beispiele genannt werden. (3,11)

1.2.11. Skelett und Bindegewebe

Alle bindegewebigen Strukturen im Körper werden durch den erhöhten Östrogen- und Relaxinspiegel im Blut aufgelockert. (6,7) Dies betrifft beispielsweise auch die Symphyse und das Iliosakralgelenk, welche für die Geburt etwas flexibler sein müssen. (7) Mit der Auflockerung gehen bei vielen graviden Frauen auch Kreuz- und Rückenschmerzen einher, da die Instabilität des Bindegewebes muskulär ausgeglichen werden muss. (6,7)

1.3. Entwicklungsphasen des Feten

Den Entwicklungsverlauf von Eizelle zu Fetus kann man in verschiedene Abschnitte unterteilen. Die Frühentwicklung erstreckt sich von der ersten bis zur dritten Woche. Daran schließt sich die Embryonalperiode (vierte bis achte Woche) an. Ab der 9. Woche beginnt die Fetalperiode, die bis zur Geburt andauert. Entsprechend des Schwangerschaftsalters wird die Leibesfrucht Keim, Embryo oder Fetus genannt.

Im Rahmen der Frühentwicklung beginnt sich nach erfolgreicher Befruchtung und Implantation der Eizelle eine zweiblättrige Keimscheibe auszubilden, welche aus einem Ento- (inneres) und einem Ektoderm (äußeres Keimblatt) besteht. Aus letzterem entwickelt sich schlussendlich das Kind. Zum Ende dieser ersten Phase hin entsteht durch Zellwanderung zusätzlich ein mittleres Keimblatt, das Mesoderm. Das Hauptaugenmerk der Embryonalperiode liegt auf der Organogenese. Hierbei kommt dem nun dreiblättrigen Keimblatt eine entscheidende Rolle zu. Aus dem Ektoderm entwickeln sich hauptsächlich das Oberflächenepithel, die Epidermis und das zentrale Nervensystem, d.h. Rückenmark, Gehirn, Ohrbläschen, Riechgrube und Augenlinsen. Abkömmlinge des mittleren Keimblattes sind Skelett, Skelettmuskulatur, Kreislauforgane und Harn- sowie Geschlechtsorgane. Epitheliale Anlagen der Verdauungs- und Atemwege gehen aus dem Entoderm hervor. Mit Ende der Embryonalperiode sind alle Organe angelegt. Die Fetalperiode ist vor allem durch Wachstum und Differenzierung der Organsysteme gekennzeichnet. Die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt stetig zu. Den Zusammenhang zwischen Körpergröße und fetalem Alter beschreibt die „Haase-Regel“, welche sich auf die Scheitel-Fersen-Länge bezieht. Im ersten Trimenon sind jedoch sind die Extremitäten erst als kurze Fortsätze erkennbar, weshalb man hier zur Altersbestimmung auf die Scheitel-

Steiß-Länge zurückgreift. Zum Zeitpunkt der Geburt ist der Fetus im Mittel 49-51cm lang (Scheitel bis Ferse) und wiegt zwischen 3000 und 4000g, je nach Land und Geburtenkollektiv. (1)

1.4. Malignomerkrankungen in der Schwangerschaft

1.4.1. Definition und Epidemiologie

Der Begriff „Pregnancy-related cancer“ oder „Pregnancy-associated cancer“ wird unterschiedlich definiert. Einerseits wird darunter eine Krebserkrankung drei Monate vor einem Abort, neun Monate vor der Entbindung und innerhalb von zwölf Monaten nach Bekanntwerden der Schwangerschaft verstanden (12), andererseits auch eine entsprechende Diagnosestellung während der Schwangerschaft sowie ein Jahr nach Geburt, einem spontanen oder induzierten Abort. (13)

Die Inzidenz für das Auftreten einer Malignomerkrankung in diesen Zeiträumen liegt laut Literatur bei 1/1000-2000, Tendenz jedoch steigend. (12,14,15) Jedoch sind Vergleiche zwischen unterschiedlichen Studien schwierig, aufgrund verschiedener Studienpopulationen, Einschlusskriterien sowie Methoden der Datenerhebung und -bearbeitung. (12,15)

Übereinstimmend werden jedoch in der Literatur Mammakarzinome, Maligne Melanome, Lymphome, Leukämien, Schilddrüsen-, Zervix- und Ovarialkarzinome als die häufigsten Entitäten aufgelistet.(10,14,16–19)

TABLE 1 Case series of invasive malignancy and pregnancy

Author	Nieminen ¹²⁸	Van Calsteren ¹²⁹	Andersson ¹³⁰	Eilbye ⁹	Lee ⁷	Lee ⁷	Shim ⁸	Cottreau ¹⁰	Kobayashi ¹³¹	Parazzini ¹¹	Murgia ¹²	Murgia ¹²
Postpartum (months)	NS	0	0	12	0	12	0	12	12	12	0	12
Location	Finland	Europe	Sweden	Denmark	Australia	Australia	Korea	US	Japan	Italy	Italy	Italy
Years	1950-1969	1998-2008	1963-2007	1977-2006	1994-2008	1994-2008	1995-2013	2001-2013	2014	2001-2012	2003-2015	2003-2015
Pregnancies	153 424	NS	NS	2 707 590	1 309 501	1 309 501	50 412	775 709	215 372	1 200 263	682 173	682 173
Malignancies	87	215	935	2426	499	1798	87	846	189	1475	131	867
Incidence	0.056%	-	-	0.0896%	0.038%	0.137%	0.173%	0.109%	0.09%	0.123%	0.02%	0.127%
Type cancer												
Breast	28%	46%	15%	20%	19%	21%	23%	25%	24%	32%	21%	30%
Melanoma	6%	5%	25%	21%	40%	33%	-	11%	-	6%	5%	5%
Cervix	20%	8%	15%	20%	5%	6%	8%	9%	36%	4%	2%	3%
Thyroid / endo	10%	1%	8%	4%	8%	13%	13%	20%	4%	13%	15%	18%
Hem	8%	19%	6%	7%	11%	9%	15%	10%	10%	13%	19%	12%
Colorectal	-	2%	5%	3%	2%	3%	6%	-	5%	4%	3%	3%
Ovary	2%	4%	6%	3%	4%	3%	6%	5%	15%	3%	3%	3%
Neurological	-	4%	4%	9%	2%	3%	8%	-	-	3%	2%	3%
Upper GIT	5%	1%	-	-	1%	2%	14%	-	-	-	-	-

⁹In situ cancer cervix excluded. Postpartum, months postpartum at which diagnosis included as pregnancy-related cancer; NS, not stated.

Abbildung 1 Studienvergleich Inzidenzen Malignome in der Schwangerschaft (12)

1.4.2. Symptome, körperliche Untersuchung und ihre Schwierigkeiten

Die Herausforderung beginnt meist bereits bei der Erhebung der Anamnese samt Differenzierung der Symptome. Eine Schwangere mit Malignom unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Beschwerden häufig nicht von einer nicht schwangeren Frau. (16) Jedoch überschneiden sich oftmals jene Symptome, welche sowohl auf eine Schwangerschaft als auch auf eine Krebserkrankung zutreffen. (20–22) Beispiele sind in Abbildung 2 zu finden. Letzteres ist bspw. auch der Grund, weshalb Mammakarzinome in diesem Setting meist mit einer Verspätung von fünf bis sieben Monaten diagnostiziert werden. (10) Knoten in der Brust können wegen des veränderten Gewebes nur eingeschränkt ertastet werden, was die körperliche Untersuchung der Schwangeren erschwert. (10,22)

Auch das Maligne Melanom wird immer wieder als physiologische Hyperpigmentierung der graviden Frau deklariert und nicht weiter untersucht. Hier treten ebenfalls erhebliche Verzögerungen der Diagnostik auf. Andererseits muss erwähnt werden, dass die vielen Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft wie Palpation, Inspektion oder zytologische Abstriche auch eine gute Möglichkeit zur Früherkennung anderer Krebsarten bieten, wie bspw. des Zervixkarzinoms. Hier besteht eine 2- bis 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit, den Tumor in einem operablen Stadium zu entdecken als bei nicht schwangeren Frauen, da das normale Screening nur von einem gewissen Anteil der weiblichen Bevölkerung in Anspruch genommen wird. (10) Eine ausführliche Anamnese und klinische körperliche Untersuchung sollten die Grundlage einer zielführenden Arztkonsultation sein. (16)

Overview of common overlapping symptoms of pregnancy and malignant disease [2–4].

Symptoms

Nausea and vomiting
Appetite changes
Constipation/haemorrhoids
Abdominal discomfort/pain
Anaemia
Increased volume and consistency of breast tissue/palpable mass in the breast
Hyperpigmentation/changed nevi
Fatigue

Abbildung 2 überschneidende Symptome Schwangerschaft und Malignom (21)

1.4.3. Diagnostik während der Schwangerschaft und ihre Schwierigkeiten

Die Diagnostik bei schwangeren Patientinnen stellt eine große Herausforderung für behandelnden Ärzt*innen dar. Der gravide Körper unterliegt, wie bereits beschrieben, diversen Veränderungen, die es erschweren, zwischen physiologischen und pathologischen Erscheinungen zu differenzieren. Daraus resultiert, dass Malignome meist erst wesentlich später entdeckt werden. Schwangere Frauen haben, verglichen mit nicht schwangeren Frauen, ein bis zu 2,5-fach erhöhtes Risiko, die Diagnose eines Malignoms im fortgeschrittenen Stadium zu erhalten. (10,19)

Dazu veröffentlichte die MBRRACE -UK (Mothers and Babies: Reducing Risk through Audits and Confidential Enquiries across the UK) einen Report im November 2018, welcher sich mit Verbesserungen in Bezug auf die Versorgung von Schwangeren mit der Diagnose eines Malignoms während oder kurz nach der Schwangerschaft befasst. (Abbildung 3) Sie beschreiben darin sieben zentrale Botschaften, welche für die Behandlung dieser Frauen empfohlen werden. Die wichtigste Aussage ist, dass schwangere Frauen mit Verdacht auf Krebs genauso behandelt bzw. untersucht werden sollten wie nicht schwangere Patientinnen, insbesondere in Hinblick auf den zeitlichen Faktor. (20,23) Jedoch ist die verspätete Diagnose wohl auch darauf zurückzuführen, dass Kliniker eher zurückhaltend mit verschiedenen Screening-Verfahren umgehen. Als Beispiele für Gründe können angeführt werden: Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des Fetus aber auch Vernachlässigen der Differentialdiagnose eines Malignoms. (22)

Key messages on malignancy in pregnancy from MMBRACE report, November 2018

- Repeated presentation with pain and/or pain requiring opiates should be considered a 'red flag' and warrant a thorough assessment of the woman to establish a cause.
- Thrombosis, particularly if migratory or in an unusual location, may be a sign of malignancy and should be fully investigated.
- Neurological examination including fundoscopy is mandatory for all women with new onset headache or headache with atypical symptoms
- Unwell pregnant or recently postpartum women presenting to hospital should be discussed with a member of the maternity medical team.
- Signs and symptoms including tachypnoea, chest pain, persistent tachycardia and orthopnoea should be fully investigated, with an emphasis on making a diagnosis not just excluding one.
- If cancer diagnosis is suspected, investigations should proceed in the same manner and timescale as for non-pregnant women. If there is evidence of specific risk to the fetus, a discussion of the potential risks and benefits should be had with the women to determine the most appropriate actions.
- For women with cancer, advice on postponement of pregnancy and contraception should be individualized.
- Pregnant women diagnosed with cancer should have the possibility of an underlying familial syndrome considered

Abbildung 3. MMBRACE Key Messages im Umgang mit Schwangeren mit Malignom (20)

1.4.3.1. Laborparameter

Bei der Interpretation der Laborparameter im Zusammenhang mit dem Verdacht auf ein Malignom sind normalerweise entsprechende Tumormarker besonders interessant. In der

Schwangerschaft präsentieren sich jedoch viele Werte verändert, was dazu führt, dass diese Marker eine geringere Sensitivität und Spezifität haben. (22)

Cancer-Antigen (CA) 125 für Ovarialkarzinome und CA 15-3 als Marker für Mammakarzinome sind physiologisch erhöht. (20–22) Letzterer Wert liegt vor allem im letzten Trimenon bis zu 20% über dem Cut-Off-Wert. (14)

SCC (squamous cell carcinoma antigen) dient normalerweise als Hinweis auf ein Plattenepithelkarzinom beispielsweise an Zervix, Kopf, Nacken oder Lunge. Die durchschnittliche Konzentration von SCC bleibt meistens auch bei Schwangeren unter dem Grenzwert, jedoch ist bei 3,1-10,5% der Patientinnen im dritten Trimenon trotzdem ein Anstieg über die Norm zu beobachten. (21)

Die Plasmakonzentration des Alpha-1-Feto-Protein (AFP) als Anhaltspunkt für das hepatozelluläre Karzinom und Keimzelltumoren steigt durch die zusätzliche fetale Produktion weit über die Norm an. (20,21) Eine erneute Steigerung um fast das 13-fache erfährt dieser Marker bei Schwangerschaftskomplikationen wie bspw. einer Präeklampsie. (21)

Beispiele für Parameter, welche dagegen konstant und somit verlässlich bleiben, sind Inhibin B, das Anti-Müller-Hormon, das Human-epididymis-Protein (HE4), die Laktatdehydrogenase, CA19-9 (Pankreaskarzinom) oder das Carcinoembryonales-Antigen (CEA). (21)

Zusammengefasst kann man sagen, dass Tumormarkerwerte bei Schwangeren mit besonderer Vorsicht interpretiert werden sollten, da auch eine „benigne“ Ausgangssituation wie eine Schwangerschaft zu einer Veränderung der Parameter führen kann. Die Aussagekraft oft eingeschränkt. (20–22)

1.4.3.2. Bildgebung

Grundsätzlich sollten radiologische Untersuchungen im Zuge der Diagnostik und des Staging genauso umfassend und akkurat durchgeführt werden wie bei nicht schwangeren Frauen. Allerdings ist dringend die Prämisse zu beachten, dass ionisierende Bildgebungen nur dann angewendet werden sollen, wenn sie das weitere klinische Vorgehen entscheidend beeinflussen. (21,24) Hierbei sind mütterliche und fetale Risiken gegeneinander abzuwiegen. Mögliche Überlegungen im Entscheidungsprozess sollten sein: Sicherheit und Lebensfähigkeit des Fetus zum Zeitpunkt der Untersuchung und das mütterliche Risiko auf Metastasen. (21,22) Jedoch wird beschrieben, dass das gesundheitliche Risiko der Mutter ohne entsprechende Bildgebung meist größer ist. (10,25) Dem Untersuchungsprozess sollte

dabei immer eine multidisziplinäre Diskussion vorangestellt sein, um sicherzugehen, dass eine überflüssige Strahlenexposition vermieden wird. (16,24)

Auftretende Schäden durch ionisierende Strahlung können in stochastisch und deterministisch unterteilt werden. Generell ist der Effekt von ionisierender Strahlung auf den Fetus unter anderem abhängig vom Gestationsalter, der Strahlendosis, dem Strahlungsfeld und den fetalen zellulären Reparaturmechanismen und. (12,14) Das Auftreten von stochastischen Strahlenfolgen ist zufällig und bedarf keines überschrittenen Dosis-Grenzwertes. Es entstehen Zellschäden, möglicherweise gefolgt von einer Keimbahnmutation. Krebsentwicklungen vor allem im Kindesalter, wie bspw. Leukämien und Lymphome sind primär auf stochastische Strahlenschäden zurückzuführen. (26,27) Die Inzidenz für diese Erkrankungen liegt bei Kindern ohne Exposition bei 2-3/1000. Ein 40% höheres Risiko haben Kinder mit Strahlenexposition in utero. (25) Unter deterministischen Strahlenschäden versteht man kongenitale Anomalien, chromosomale Anomalien, Wachstumsretardierung, Abort und neurologische Erscheinungen, wie IQ-Minderung, mentale Retardierung und Mikrozephalus. (21,25–27) Diese Erscheinungen sind hervorsagbar bei Überschreitung bestimmter Dosis-Grenzwerte. (27)

Hinsichtlich der Definition dieser Cut-Off-Werte bestehen leichte Unstimmigkeiten in der Literatur. Das American College of Obstetricians and Gynecologists veröffentlichte 2017 Guidelines für diagnostische Bildgebungen u.a. während der Schwangerschaft. Es empfiehlt je nach Schwangerschaftswoche die entsprechenden Grenzwerte für die fetale Strahlendosis.

Table 2. Effects of Gestational Age and Radiation Dose on Radiation-Induced Teratogenesis ↵

Gestational Period	Effects	Estimated Threshold Dose*
Before implantation (0–2 weeks after fertilization)	Death of embryo or no consequence (all or none)	50–100 mGy
Organogenesis (2–8 weeks after fertilization)	Congenital anomalies (skeleton, eyes, genitals)	200 mGy
	Growth restriction	200–250 mGy
Fetal period	Effects	Estimated Threshold Dose*
8–15 weeks	Severe intellectual disability (high risk) [†]	60–310 mGy
	Intellectual deficit	25 IQ-point loss per 1,000 mGy
	Microcephaly	200 mGy
16–25 weeks	Severe intellectual disability (low risk)	250–280 mGy*

*Data based on results of animal studies, epidemiologic studies of survivors of the atomic bombings in Japan, and studies of groups exposed to radiation for medical reasons (eg, radiation therapy for carcinoma of the uterus).

[†]Because this is a period of rapid neuronal development and migration.

Modified from Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007;27:1705–22.

Abbildung 4 Grenzwerte Strahlendosen während der Schwangerschaft (28)

Auf diese Aussagen stützen sich auch aktuellere Publikationen. (27) In anderen Veröffentlichungen wird ein genereller Grenzwert von 0,1Gy empfohlen. (21,22,26) Alle Grenzen haben allerdings gemein, dass die Strahlendosis radiologischer Bildgebungen mit einzelnen Ausnahmen niedriger ist und somit die Durchführung auch in der Schwangerschaft möglich ist, siehe Abbildung 5. (10,16,20,25,28) Zur Bestimmung dieser Werte wurden Ergebnisse sowohl von Tierstudien, epidemiologischen Studien mit Überlebenden von nuklearen Katastrophen als auch Studien mit Personen herangezogen, die aus medizinischer Dringlichkeit eine Strahlenexposition erfahren mussten. (25,27,29)

Table 3. Fetal Radiation Doses Associated With Common Radiologic Examinations ⇐

Type of Examination	Fetal Dose* (mGy)
<i>Very low-dose examinations (<0.1 mGy)</i>	
Cervical spine radiography (anteroposterior and lateral views)	<0.001
Head or neck CT	0.001–0.01
Radiography of any extremity	<0.001
Mammography (two views)	0.001–0.01
Chest radiography (two views)	0.0005–0.01
<i>Low- to moderate-dose examinations (0.1–10 mGy)</i>	
Radiography	
Abdominal radiography	0.1–3.0
Lumbar spine radiography	1.0–10
Intravenous pyelography	5–10
Double-contrast barium enema	1.0–20
CT	
Chest CT or CT pulmonary angiography	0.01–0.66
Limited CT pelvimetry (single axial section through the femoral heads)	<1
Nuclear medicine	
Low-dose perfusion scintigraphy	0.1–0.5
Technetium-99m bone scintigraphy	4–5
Pulmonary digital subtraction angiography	0.5
<i>Higher-dose examinations (10–50 mGy)</i>	
Abdominal CT	1.3–35
Pelvic CT	10–50
¹⁸ F PET/CT whole-body scintigraphy	10–50

Abbreviations: CT, computed tomography; PET, positron emission tomography.

*Fetal exposure varies with gestational age, maternal body habitus, and exact acquisition parameters.

Note: Annual average background radiation = 1.1–2.5 mGy, ¹⁸F = 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.

Modified from Tremblay E, Therasse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012;32:897–911.

Abbildung 5 Strahlungsdosen verschiedener bildgebener Verfahren (28)

Abgesehen von der zulässigen maximalen Strahlenbelastung sollte bei der Durchführung einer radiologischen Untersuchung stets das ALARA-Prinzip (Akronym für „as low as reasonably achievable“) beachtet werden. (21,26,27,29)

1.4.3.3. Röntgen

Wie im Vorangegangenen bereits begründet, kann diese Art von Bildgebung bei einer schwangeren Patientin durchgeführt werden. Allerdings ist anzumerken, dass das Röntgen keine klare Indikation im Rahmen des Tumor-Staging hat und somit die Sinnhaftigkeit in diesem Kontext überdacht werden sollte. (21)

Die Interpretation der Mammographie ist durch die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft wie Hypervaskularisierung, Wassereinlagerungen und dichteres Brustgewebe erschwert, was auch die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode senkt. (10,21,22)

1.4.3.4. Computertomographie

Bezüglich der Durchführung einer Computertomographie (CT) in der Schwangerschaft gibt es geteilte Meinungen. Auf der einen Seite wird von diesem bildgebenden Verfahren gänzlich abgeraten. Angegebene Gründe dafür sind die kumulative Strahlung, die möglicherweise verwendeten Kontrastmitteldosen (22) oder auch die nicht vermeidbare Streuung der Strahlung im Körper (16). Auf der anderen Seite wird beschrieben, dass es nur bei einer CT-Untersuchung des Beckens zur Grenzüberschreitung bzgl. der Strahlungsdosen kommt und deshalb explizit von dieser Bildgebungsart abgeraten wird. (21)

Generell sollte jedoch immer zuerst eine andere Bildgebung ohne Strahlung in Betracht gezogen werden, sofern diese Alternative dieselben diagnostischen Fragen mit der gleichen Genauigkeit beantworten kann. Dazu gehören Ultraschall und MRT. (10,25,29)

Die Gabe von Kontrastmittel ist umstritten und die Datenlage unklar. Das American College of Radiology (ACR) empfiehlt im „Manual on Contrast Media“ den Gebrauch von Kontrastmittel bei schwangeren Frauen nur, wenn es unbedingt notwendig ist. (30,31)

Allgemein ist die Computertomographie dennoch ein schnelles prognostisches Tool für akute oder bedrohliche Zustände, welches Verspätungen in der Diagnostik minimieren und somit die Morbidität und Mortalität verbessern kann. Zu beachten ist auch eine strenge Indikationsstellung für eine CT-Untersuchung, denn bei onkologischen Erkrankungen sind oftmals andere Bildgebungen das Mittel der Wahl. Werden allerdings bspw. Lungenmetastasen bei einer schwangeren Patientin vermutet, so ist dies eine klare Indikation für eine CT-Untersuchung. (21)

1.4.3.5. Nuklearmedizinische Bildgebung

Unter nuklearmedizinischen Bildgebungen fallen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Szintigraphie und Singlephotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT). Bei Diagnostik, Staging und Evaluation von Therapieerfolgen im Rahmen von Krebserkrankungen findet vor allem das PET, PET-CT und SPECT/CT Anwendung, weshalb sich dieser Absatz besonders auf jene bezieht.

Bei diesen Untersuchungen werden radioaktive Tracer intravenös verabreicht. (21) Dabei werden vor allem ^{18}F -Fluordesoxyglucose (^{18}F -FDG) und Technetium-99m als Radiopharmakon verwendet. (21,28) Letzteres findet vor allem in der Knochenszintigraphie u.a. bei Knochenmetastasen oder in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie der Lunge Anwendung. (28) ^{18}F -FDG ist plazentagängig und sorgt somit für höhere fetale Strahlendosen. (10) Zudem verteilt sich die Substanz nicht gleichmäßig, sondern es kommt zu einer vermehrten Ansammlung des Tracers im fetalen Gehirn. (21) Technetium-99m hat im Vergleich dazu deutliche Vorteile. Die Halbwertszeit beträgt nur sechs Stunden, wird verhältnismäßig schnell ausgeschieden und ist ein reiner Gammastrahler. Beides hat eine positive Wirkung auf die angestrebte Dosisreduktion. (28) Für weitere Radiopharmaka wie Iod 121 oder 131 stellt die Schwangerschaft eine absolute Kontraindikation dar, denn es kreuzt die Plazenta, reichert sich vor allem in der fetalen Schilddrüse an und hat somit einen fetalen Hypothyroidismus zur Folge. (25,27–29,32) Zur Untersuchung der fetalen Schilddrüse sollte Technetium-99m verwendet werden. (28)

Eine neuere Untersuchungstechnik ist das PET/CT, bei dem die beiden bildgebenden Verfahren PET und CT kombiniert werden. Diese Anwendung ist sehr elegant, da hierbei morphologische, funktionale und molekulare Informationen mit nur einer Untersuchung gewonnen werden können. (21) Allerdings werden hier durch die Kombination höhere Strahlendosen erzielt, wie bei herkömmlichen nuklearmedizinischen Methoden. (33)

Die fetale Strahlendosis ist von mehreren Faktoren abhängig: den biochemischen und physikalischen Eigenschaften der Tracersubstanz (27,28), der verabreichten Menge des Tracers, der Aufnahme und Ausscheidung der Mutter, der fetalen Verteilung, der Gewebeaffinität des Radiopharmakons, der Plazentagängigkeit und der Art der Strahlung (29), etc. Um hier etwas entgegenzuwirken, empfiehlt es sich bei renal ausgeschiedenen Substanzen, der Mutter während der Untersuchung einen Blasenkatheter zu legen, um eine Akkumulation des Tracers im Urin zu vermeiden (21,32), und die Wasserzufuhr für eine vermehrte Ausscheidung zu erhöhen. (29,32) Es wird beschrieben, dass die fetale

Strahlenbelastung in den frühen Wochen der Schwangerschaft höher ist als in den Späteren. (34)

Bezüglich der Durchführbarkeit von nuklearmedizinischen Untersuchungen während der Schwangerschaft gibt es nun, basierend auf den eben genannten Fakten verschiedene Meinungen und Empfehlungen. Einige Quellen geben an, dass die Strahlenbelastung bei einer PET 0,1Gy nicht überschreitet (21) und somit keine negativen Effekte für den Fetus auftreten. (32) IQ-Verminderungen oder mentale Retardierungen treten erst ab einer Dosis $\geq 0,5\text{Gy}$ auf. (32) Die gesamte Belastung des Fetus ist signifikant geringer als der Grenzwert für deterministische Strahleneffekte. Bei einem Gestationsalter von 3-4 Wochen beträgt dieser 0,1Gy, in den Wochen 5-15 0,2Gy. Im Rahmen eines PET/CTs werden Werte zwischen 0,015 und 0,02Gy gemessen. (34)

Eine nuklearmedizinische Untersuchung ist somit in der Schwangerschaft möglich, sollte jedoch nur durchgeführt werden, wenn sie für das weitere Management einen wesentlichen Benefit bringt. (21,27,28,32) In diesem Fall sind auch Strahlendosis-optimierende Maßnahmen zu ergreifen, wie z.B. die Anwendung eines Low-Dose-CT's. (32)

Allerdings gibt es auch Publikationen, welche die Anwendung von PET/CT und SPECT/CT eher kritisch sehen oder ablehnen aufgrund der zu hohen fetalen Strahlendosen. (10,16,22) Grundsätzlich ist jedoch das PET/MRT eine gute Alternative (21,32,34), welche mit einer Strahlung $\leq 0,005\text{Gy}$ einhergeht (32,34)

1.4.3.6. Sonographie

Die Sonographie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode, die ohne ionisierende Strahlung sondern mittels Ultraschallwellen funktioniert (20,22,29) und für Diagnostik- bzw. Stagingzwecke eingesetzt wird. (22) In manchen Publikationen wird vor einer Temperaturerhöhung von bis zu ca. 2°C im Gewebe gewarnt (28,35), wenn die räumliche und zeitliche Spitzenintensität des Ultraschalls $720\text{mW}/\text{cm}^2$ überschreitet. (28) Dies könnte dem sehr temperaturempfindlichen Nervensystem des Fetus schaden, vor allem in der Frühschwangerschaft. (27,35) Das Risiko einer Erwärmung ist im B-Mode am niedrigsten und steigt bspw. mit der Anwendung von Farb- oder Spektraldopplern. (27,28) Bei speziellen geburtshilflichen Sonographiegeräten ist das Risiko geringer. (28) Da diese Effekte wenn überhaupt erst ab einer Untersuchungsdauer von 60 Minuten auftreten (27), kann der Einsatz von Ultraschall bei Schwangeren unter Einhaltung des ALARA-Prinzips,

bei entsprechender medizinischen Indikation und limitierter Anwendungszeit (27,28,35) als sicher angesehen werden. (16,27,28,35)

Im Rahmen der Brustscreening bei schwangeren Patientinnen sollte der Ultraschall als erstes Mittel der Wahl angewandt werden. (21) Die Sensitivität des Ultraschalls bei Detektion suspekter Läsionen liegt bei 77-100% (21,36), die Spezifität bei 86-97%. (21) Somit erweist sich die Sonographie der Brust als sensitiver als die herkömmliche Mammographie. (10,37) Ein weiterer Vorteil des Ultraschalls ist, dass er im Rahmen von gezielten Biopsien einer suspekten Läsion oder Masse der Brust angewendet werden kann (20,22)

Eine bedeutende Limitation des Ultraschalls ist, dass die Genauigkeit des Bildes mit zunehmender Körpertiefe sinkt, weshalb diese Bildgebung nicht als alleinige Diagnostik für Stagingzwecke verwendet werden sollte. (21)

Dennoch hat auch die Mammographie eine große Daseinsberechtigung in der Malignomdiagnostik schwangerer Frauen. Auch wenn die Interpretation des Bildes bspw. aufgrund von schwangerschaftsbedingten Dichteveränderungen der Brust eingeschränkt ist (36), sollte dennoch immer bei Verdacht auf eine maligne Läsion eine Mammographie durchgeführt werden. Im Ultraschall nämlich nicht sichtbar sind Mikrokalzifikationen, anhand derer oftmals die Größenausdehnung und damit die Operabilität des Mammakarzinoms abgeschätzt werden kann. (37,38) Mindestens ein Drittel der Patientinnen mit Mammakarzinom in der Schwangerschaft weisen dieses Merkmal auf. (37) Wichtig ist hier auch immer der Seitenvergleich, weshalb stets beide Seiten zu untersuchen sind.(38)

1.4.3.7. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT), ebenfalls eine Untersuchungsmethode ohne Anwendung ionisierender Strahlung (21,27–29), ist im Vergleich zum Ultraschall besser geeignet, um ganze Organsysteme, den gesamten Körper mitsamt tiefer gelegener Strukturen und auch funktionelle Gewebeeigenschaften umfassend zu beurteilen. (21,28) Eine Schwangerschaft per se ist keine Kontraindikation für eine solche Untersuchung. (28) Die Bildqualität und somit auch die Befundung können aber durch die Artefakte beeinflusst werden, wie z.B. durch Fruchtwasser. Dies kann im äußersten Fall zum Übersehen einer Läsion führen. (21)

Zwar gibt es theoretische Überlegungen zu möglichen negativen fetalen Auswirkungen, wie Teratogenität, Gewebeerwärmung durch applizierte Wellenlängen und fetale akustische

Schäden bzw. Hörschäden. Jedoch gibt es derzeit keine Studien, welche diese Vermutungen in der klinischen Praxis bestätigen. (21,39–41) Trotzdem sollte wenn möglich eine Feldstärke von $\geq 1,5T$ vermieden werden (16,39,42), insbesondere die Auswirkungen einer Feldstärke von über 3T sind unklar. (43) Grundsätzlich sollte auch dieses diagnostische Tool, wie alle anderen mit Bedacht angeordnet werden (44), da keine Langzeitdaten existieren. (39,40,42)

Zu der Anwendung eines kontrastmittelgestützten MRT's wird einstimmig nur geraten, wenn ein enormer Benefit für Mutter oder Kind bezüglich des weiteren Therapiemanagements entsteht, welcher die möglichen Risiken für den Fetus rechtfertigt. (16,21,27,28,30) Gadolinium ist plazentagängig (16,28,39) und verweilt auf unbestimmte Zeit im Fetus bzw. Fruchtwasser. (21,28) Der teratogene Effekt ist unklar (28,39). Der Verdacht einer fetalen nephrogenen systemischen Fibrose als Folge einer Gadoliniumgabe konnte nicht bestätigt werden. (27) Die U.S. Food and Drug Administration ordnete das Kontrastmittel Gadolinium in Kategorie C ein, welche beschreibt, dass in Tierstudien keine negativen Effekte nachgewiesen werden konnten. Es gibt allerdings keine adäquaten Studien an menschlichen Populationen. (39)

Table 1
American College of Radiology (ACR) and American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) guidelines.

	ACR	ACOG
MRI in pregnancy	There is no known adverse effect of MRI on the fetus. The decision to scan during pregnancy should be made on an individual basis [43].	MRI is not associated with risk but should be used prudently and only when use is expected to answer a relevant clinical question or otherwise provide medical benefit to the patient [45].
GBCA in pregnancy	Because it is unclear how GBCAs will affect the fetus, these agents should be administered with caution to pregnant or potentially pregnant patients. GBCAs should only be used if their usage is considered critical and the potential benefits justify the potential unknown risk to the fetus [75].	The use of GBCAs with MRI should be limited; it may be used as a contrast agent in a pregnant woman only if it significantly improves diagnostic performance and is expected to improve fetal or maternal outcome [45].
GBCA and breastfeeding	Cessation of breastfeeding after receiving GBCAs is not recommended although ultimately it is the mother's decision after an informed discussion is presented [75].	Breastfeeding should not be interrupted after gadolinium administration [45].

Abbildung 6 ACR und ACOG Meinungen zur Durchführung eines MRT's (39)

1.4.4. Überblick über Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft

Die Therapieoptionen eines Malignoms können grob eingeteilt werden in Operation, Radiotherapie und systemische Therapie mit Chemo-, Hormontherapie, Targeted Therapies und Immuntherapie. (45)

1.4.4.1. Operation

Die Durchführung einer Operation im Rahmen der Krebsbehandlung während der Schwangerschaft gilt in allen 3 Schwangerschaftsabschnitten als möglich und sicher. (45–

47) Das Risiko einer Fehlgeburt ist mit 1-2% im ersten Schwangerschaftsdrittel jedoch minimal erhöht (47), weshalb der bevorzugte Zeitpunkt v.a. auch für abdominelle Eingriffe am Anfang des zweiten Trimenon liegt. (45,46) Auswirkungen auf den Fetus während oder nach einer Operation können Abort, Fehlgeburt und fetaler Distress mit Hypoxie sein. (45) Im Allgemeinen herrscht hierbei aber der Konsensus, dass ein notwendiger operativer Eingriff auch trotz Schwangerschaft nicht verzögert werden sollte. (47) Daten, die diese Aussage unterstützen, wurden zuhauf bei nicht-onkologischen Operationen bei Schwangeren gesammelt. (45)

Die Risiken einer Laparoskopie sind Hyperkapnie, Perforation des graviden Uterus und verlangsamter Blutfluss aufgrund des erhöhten abdominalen Drucks. Jedoch können diese durch den Einsatz von erfahreneren Chirurgen minimiert werden. (45,46) In einer Studie konnte gezeigt werden, dass eine Laparoskopie im Vergleich zur Laparotomie weniger fetale Auswirkungen hat. Die Operationsdauer und der postoperative Krankenhausaufenthalt waren kürzer.

Mit einer Laparotomie in der Schwangerschaft dagegen war ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit assoziiert. (46,48) Empfehlungen, um die Sicherheit für Mutter und Kind während einer Laparoskopie nochmals zu erhöhen, sind die zeitliche Begrenzung der OP-Zeit auf 90-120 Minuten und ein maximaler Druck von 10-13mmHg. Außerdem ist ein gutes perioperatives Monitoring essentiell. Ebenfalls sollte immer mit bedacht werden, dass es einen Durchtritt der intraoperativ verabreichten Medikamente durch die Plazenta geben kann. (46) Jedoch werden mütterliche Veränderungen, wie Hypoxie, Hypotension und Stress als schlimmere Einflussfaktoren auf die Unversehrtheit des Fetus angesehen. (45)

1.4.4.2. Radiotherapie

Bei der Radiotherapie wurden im Körper Strahlenwerte zwischen 40 und 70Gy gemessen, was 10^4 - 10^5 -mal der Strahlung einer diagnostischen Anwendung entspricht. (47) Jedoch gibt es bezüglich der Sicherheit einer radiotherapeutischen Behandlung während der Schwangerschaft wenig Literatur. (45) Aus diesem Grund sollte wenn möglich eine solche Therapieoption auf nach der Geburt verlegt werden. (47) Sollte ein Aufschieben nicht möglich sein, kann eine solche Behandlung unter bestimmten Voraussetzungen in Erwägung gezogen werden. Es muss eine adäquate Abschirmung garantiert werden und die Strahlendosis darf 100mGy nicht überschreiten. (45) An der oberen Körperhälfte kann diese Therapiemethode v.a. im ersten und zweiten Trimenon noch eher durchgeführt werden, da

der Abstand zum graviden Uterus größer ist. Sollte sich das Malignom jedoch im Bereich des Beckens befinden, ist eine Radiotherapie nicht mit dem Fortführen der Schwangerschaft vereinbar aufgrund zu hoher Strahlenwerte. (45–47)

1.4.4.3. Systemische Therapie

Generell ist anzumerken, dass es in Bezug auf die Anwendung systemischer Therapien (Chemo-, Hormontherapie, Targeted Therapies und Immuntherapie) in der Schwangerschaft nur eine geringe Menge an vorhandenen Daten gibt und diese zum Großteil retrospektiv erhoben wurden oder aus Beobachtungsstudien stammen, da prospektive Studien in diesem Kollektiv nahezu nicht durchführbar sind. (47)

Bei der Gabe von Chemotherapeutika ist zu bedenken, dass diese plazentagängig sind. (45–47) Der Spiegel ist am höchsten bei Platin-basierten Therapeutika, am niedrigsten bei Taxanen und Anthrazyklinen. (45) Ebenso unterliegt ein schwangerer Körper den bereits erwähnten Veränderungen, welche eine andere Pharmakokinetik bezogen auf Verteilung, Metabolismus und Exkretion mit sich bringen. (45–47) Die verabreichte Dosierung pro m^2 pro Körperoberfläche sollte dabei der einer nicht schwangeren Patientin entsprechen. (47) Eine entsprechende Anpassung an das Gewicht muss jedoch für jeden Zyklus erneut erfolgen. (46,47)

Das erste Trimenon stellt in der Chemotherapiebehandlung eine Kontraindikation aufgrund der stattfindenden Organogenese dar. Sollte ein umgehender Start der Therapie notwendig sein, sollte ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert werden. (45–47) Auch wenn die Verabreichung im zweiten und dritten Trimenon als weitestgehend sicher angesehen wird, können geburtshilfliche und neonatale Komplikationen etwas häufiger eintreten. (45,47)

Ab der 35.SSW oder spätestens 3 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin sollte eine Therapiepause eingelegt werden (19,46,47), um dem mütterlichen und fetalen Knochenmark die Möglichkeit der Regeneration zu bieten. Somit sollen Infektionen und Blutungen bei Geburt vorgebeugt werden. (47)

Das fetale Outcome nach einer Chemotherapie ist primär von der Dosis, dem Zeitpunkt und der Anzahl der Zyklen abhängig. (45) Eine endokrine Therapie ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. (47,49)

Bezüglich einer Targeted Therapie wie bspw. mit Trastuzumab in der Schwangerschaft ist die Datenlage dünn, da es sich um eine relativ neue Therapieform handelt. (47) Sie gilt aber

als potentiell schädlich für den Fetus, weshalb von einer Gabe in der Schwangerschaft abgeraten wird. (19,45) Eine Immunotherapie bei Schwangeren wird nicht empfohlen. (47)

1.5. Psychologische Effekte und Überlegungen

Eine Krebsdiagnose während der Schwangerschaft stellt laut Umfragen unter betroffenen Müttern eine extreme körperliche Belastung und psychische Stresssituation dar. (19) Diese wird häufig von behandelnden Ärzten und Außenstehenden unterschätzt bzw. übersehen. Die Schwangere schwankt zwischen Gefühlen der Hoffnung aber auch Angst und Sorge in Bezug auf die neue Diagnose. Auf der anderen Seite empfindet die Patientin Freude über die aktuelle Schwangerschaft. In dieser hochemotionalen Phase müssen die Frauen nun folgenschwere Entscheidungen treffen, welche sowohl ihre Gesundheit als auch die des Ungeborenen betreffen. (50)

Laut Studien können außergewöhnliche Stresssituationen während der Schwangerschaft zu einem erhöhten Abort- und Frühgeburtsrisiko, geringeren Geburtsgewicht und zu einer Einschränkung in der neurologischen Entwicklung des Kindes führen. (14,46,50) Weiterhin kann eine Folge maternalen Stress eine Störung der Mutter-Kind-Beziehung sein. (14,46) Dabei sollte sich diese gerade in dieser Phase festigen. Wird dieser Prozess gestört, treten häufiger Schwierigkeiten bezüglich der Stabilität und verminderte Emotionalität der Mutter-Kind-Beziehung auf. Betroffene Frauen berichten v.a. davon, überfordert zu sein, die Mutterrolle adäquat auszufüllen. Gerade hier ist es essentiell als behandelnder Arzt die Sorgen der Patientin zu evaluieren, anzusprechen und zu helfen. (50)

Generell ist eine klare Informationsvermittlung die Krankheit, Therapie, Schwangerschaft und Prognose betreffend enorm wichtig, um die Patientin in den Entscheidungsprozess mit einzuschließen und so eine aktive Teilnahme ihrer zu gewährleisten. (17,46,50,51)

Dies hat den positiven Effekt, dass die Patientin weniger Angst hat, uninformiert eine Entscheidung zu treffen, welche sich schädlich auf den Fetus auswirken könnte. Somit minimieren sich Schuldgefühle, Angst und Sorgen. (14) In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Erstgebärende tendenziell weniger zufrieden waren mit der Informationsvermittlung und der Betreuung verglichen mit Mehrgebärenden. (51)

Patientinnen mit „Internalisierender Bewältigungsstrategie“ sind eher gefährdet, hohe Stresslevel auszubilden. (50) Diese Coping-Methode ist davon geprägt, dass Betroffene sich selbst oder andere für die Situation verantwortlich machen, häufig über die aktuelle Lebenslage nachdenken und katastrophisieren. (51)

Ein stabiles Umfeld und eine funktionierende Partnerschaft bilden eine wichtige Grundlage, um mit diesen Belastungen besser umgehen zu können. Ebenfalls unterstützend kann die Einbindung in bestimmte soziale Netzwerke sein, in welchen es die Möglichkeit eines Austausches mit anderen betroffenen Eltern oder auch emotionale Unterstützung gibt.

(50,51)

Aufgrund der Komplexität des Themas (14) ist ein ganzheitlicher Behandlungsansatz erwünscht, um ein Bewusstsein für die Bedenken der Patientin und ihre Unterstützungsbedürfnisse zu bekommen. An der Behandlung sollte immer ein multidisziplinäres Team beteiligt sein und diese sollte möglichst an einem Zentrum erfolgen. (50) Eine kontinuierliche Bewertung und Unterstützung des psychischen Wohlergehens der Schwangeren wird empfohlen (46,51), ebenso auch ein engmaschiges Follow-Up postpartal. (46) Jedoch fehlen zum momentanen Stand noch ausreichend Langzeitergebnisse, um die endgültigen psychologischen Auswirkungen erfassen zu können. (14)

1.6. Ziel der Studie

In dieser Arbeit soll eine retrospektive Studie über alle Patientinnen mit Malignom in der Schwangerschaft erstellt werden, welche an der Frauenklinik des LKH Graz in den Jahren 2017-2020 behandelt worden sind. Die Ergebnisse sollen einen aktuellen Überblick über die Häufigkeit sowie das maternale und fetale Outcome bieten. Ebenfalls soll ein Vergleich mit aktuellen Leitlinien bezüglich Therapieempfehlungen und bestehenden Literatur erfolgen. Dieser soll anschließend diskutiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzt sich aus allen Frauen zusammen, welche in den Jahren 2017-2020 an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Frauenklinik des LKH Graz aufgrund eines Malignoms während oder in zeitlichem Zusammenhang mit der Schwangerschaft, behandelt wurden. 13 Fälle wurden in die Studie eingeschlossen.

2.2. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- Frauen
- Diagnose des Malignoms in oder in zeitlichen Zusammenhang mit der Schwangerschaft
- Jede Art von Malignom
- Mindestalter: 18 Jahre
- Höchstalter: 60 Jahre

2.3. Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die in die Studie eingeschlossenen Fälle wurden unter Verwendung der elektronischen Krankenakten und OP-Berichte der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Frauenklinik des LKH Graz rekrutiert. Die dabei genutzten Informationsprogramme waren openMEDOCS und PIA (View Point).

2.4. Datenerhebung und -management

Die Datenerhebung erfolgte nachdem eine Genehmigung durch die Ethikkommission vorlag (33-179 ex 20/21). Die für die Studie relevanten Daten wurden mittels openMEDOCS und PIA (View Point) erhoben. Entsprechende Patientenlisten wurden mittels ICD10-Klassifikation und Freitextsuche erstellt. Dabei wurden folgende Suchkriterien angewandt:

- ICD10: (ICD10-Codes: O* (Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett) UND C* (bösartige Neubildungen) innerhalb des gleichen Falls)
- Freitextsuche: (Freitextdiagnose: Wie "[CK]ar[cz]inom*" Oder Wie "[Sar]ck]om*" Oder Wie "[Blastom]" Oder Wie "[Angiom]" Oder Wie "[Melanom]" Oder Wie "[Gliom]" Oder Wie "[Neoplasie]" Oder Wie

"*Metastase*" Oder Wie "*Krebs*" Oder Wie "*böartig*" Oder Wie "*malign*"
Oder Wie "*Leukämie*" Oder Wie "*Lymphom*" innerhalb +/- 280 Tagen)

Um eine angemessene Anonymisierung zu garantieren, folgte eine Kodierung mit einer fortlaufenden Nummerierung und eine Übertragung in eine Microsoft Excel Arbeitsmappe. Es wurde auf die Einhaltung der Bestimmungen des Datenschutzgesetzes (DSG 2000) geachtet.

2.4.1. Erhobene onkologische Parameter

- Geburtsdatum
- Datum der Diagnosestellung
- Art des Malignoms
- Stadium
- Ersttumor
- Rezidiv
- Lymphknotenbefall
- Metastasen
- Chemotherapie mit Zyklen/Rhythmus, Chemotherapeutikum, SSW Chemo, Chemo NW, Protokolländerung und Änderungszeitpunkt
- Radiotherapie mit Areal, Dosis, Anzahl der Behandlung, SSW Radiotherapie
- OP mit Areal, SSW in der die OP durchgeführt worden ist
- Andere Maßnahmen
- BMI-Mutter bei Diagnosestellung
- Größe Mutter bei Diagnosestellung
- Gewicht Mutter bei Diagnosestellung
- relevante Vor-OP
- Datum letzter Befund
- Status Präsens
- Regression
- Progression
- Rezidiv
- Tod

2.4.2. Erhobene geburtshilfliche Parameter

- Geburtsdatum
- Gravida
- Para
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- SSW bei Diagnosestellung
- Fetales Gewicht bei Diagnosestellung
- SSW bei Entbindung
- Art der Entbindung
- Einleitung der Geburt mit Einleitungsmittel
- Schwangerschaftsbeendigung mit SSW des Schwangerschaftsabbruches
- Abort (<24SSW)
- IUFT (>24SSW)
- IUGR
- Gewicht des Fetus bei Geburt (Eutroph, IUGR, SGA, Makrosom)
- Komplikationen
- Konzeptionsart

2.4.3. Erhobene kindliche Parameter

- Geburtsgewicht
- Gewicht lt. Perzentile
- Kopfumfang
- Bauchumfang
- Länge
- Geschlecht
- Auffälligkeiten Kind postnatal
- APGAR
- Auffälligkeiten im Verlauf der nächsten Jahre

2.5. Datenauswertung

Die Ausarbeitung der Daten erfolgte ebenfalls mit Microsoft Excel (Version: 16.43). Die erhobenen Variablen wurden einer deskriptiven Statistik unterzogen, das heißt es wurden für

entsprechende Werte je nach Charakteristik (numerisch, ordinal, nominal) Mittelwerte, Standardabweichungen, absolute und relative Häufigkeiten bzw. Meridian, Maximum und Minimum ermittelt.

Die abgebildeten Diagramme und Grafiken entstammen Microsoft Excel (Version: 16.43). Tabellen wurden sowohl mittels Microsoft Excel (Version 16.43) als auch Microsoft Word (Version 16.43) erstellt.

3. Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

Anhand der bereits aufgeführten Einschlusskriterien waren 12 Frauen in den Jahren 2017 bis 2020 für diese retrospektive Studie der Frauenklinik des LKH Graz geeignet. Es bestand eine Zwillingsschwangerschaft, weshalb sich die Anzahl der Kinder auf 13 erhöht.

Das höchste Fallaufkommen war im Jahr 2019 mit vier Fällen. 2018 waren es dagegen nur zwei.

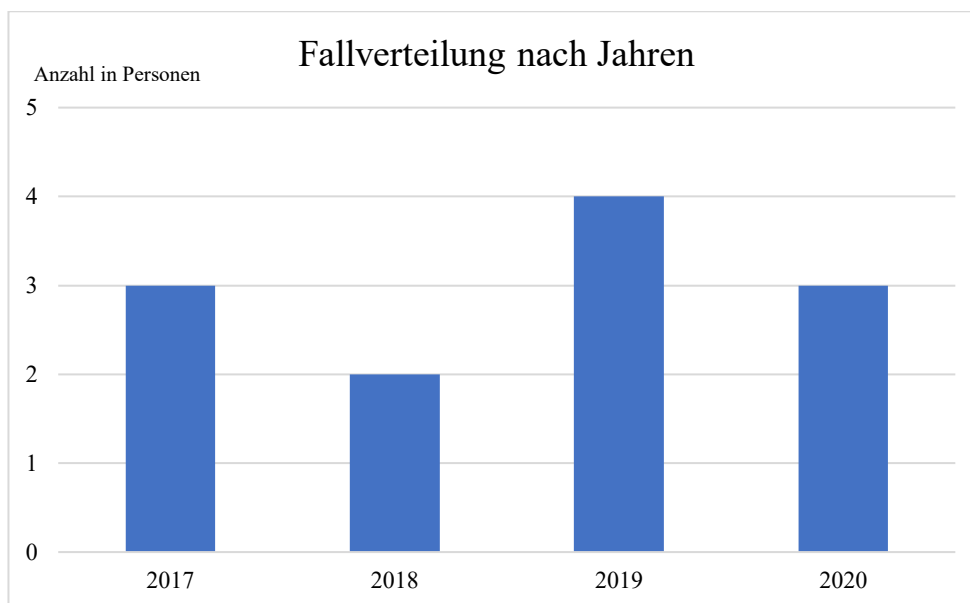


Abbildung 7 Fallverteilung nach Jahren 2017-2020

3.1. Onkologische Parameter

3.1.1. Mütterliches Alter

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen liegt bei 34,8 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Eine Frau war 41 Jahre alt und entspricht dem Altersmaximum des Kollektivs. Die jüngste Patientin war 31 Jahre alt.

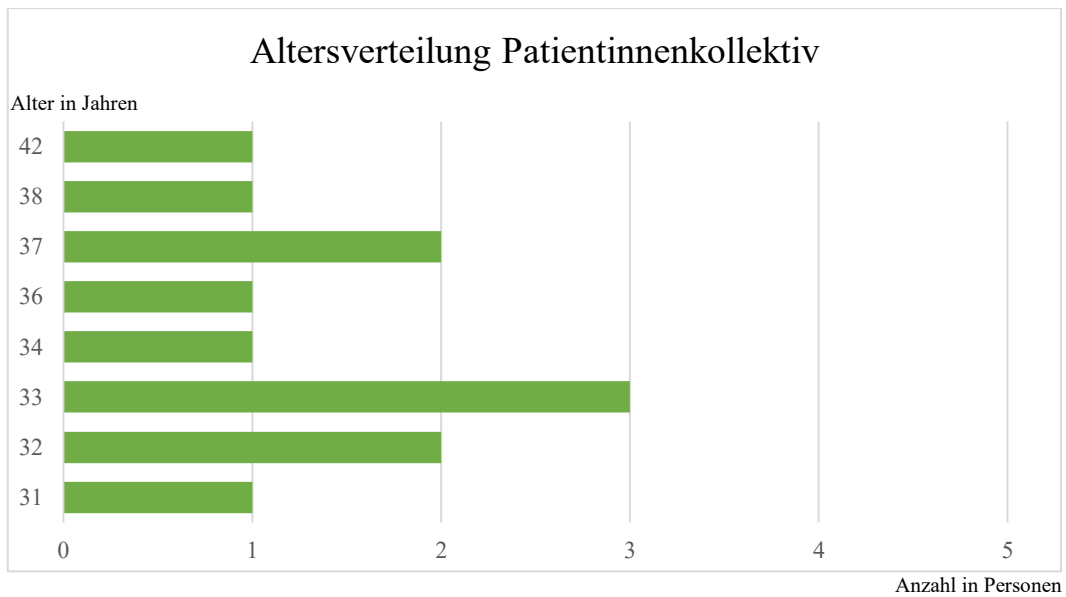


Abbildung 8 Altersverteilung Patientinnenkollektiv

3.1.2. Arten von vorkommenden Malignomen

In diesen eingeschlossenen Fällen kamen sechs verschiedene Malignome vor. Davon war das Mammakarzinom mit 5/12 Fällen (42%) das häufigste, gefolgt vom Hodgkin-Lymphom und Malignen Melanom mit jeweils 2/12 Patientinnen (17%). Mit jeweils nur einmaligem Auftreten 1/12 (8%) machten Vulvakarzinom, Schilddrüsenkarzinom und Zervixkarzinom den geringsten Anteil aus.

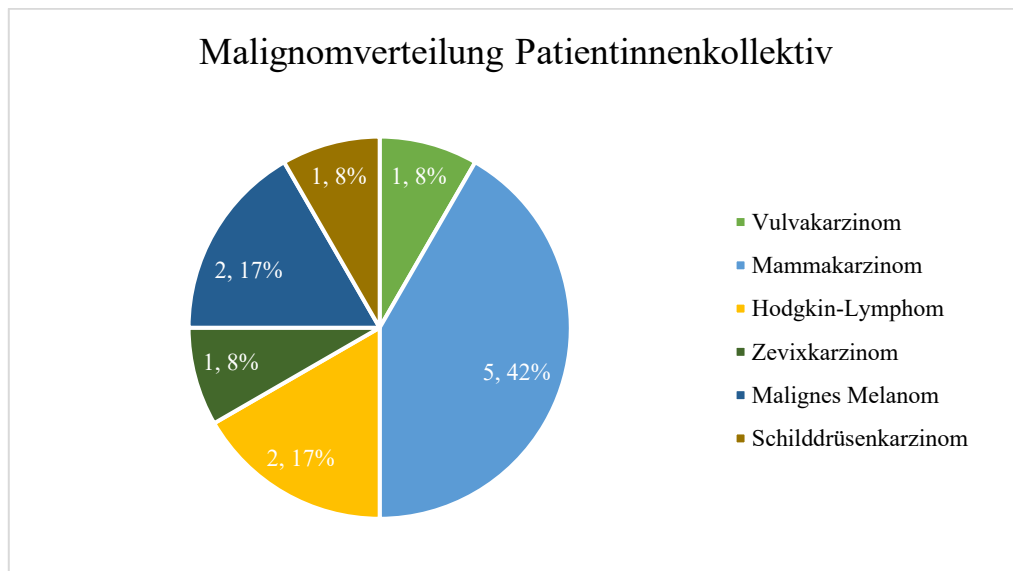


Abbildung 9 Malignomverteilung Patientinnenkollektiv

3.1.3. Erstdiagnose vs. Diagnose eines Rezidivs

Beim Vergleich von Rezidivrate versus Erstmanifestation des Malignoms war das Ergebnis, dass in einem Fall (8%) der Tumor ein Rezidiv war. Alle anderen elf Fällen (92%) waren eine Erstdiagnose.

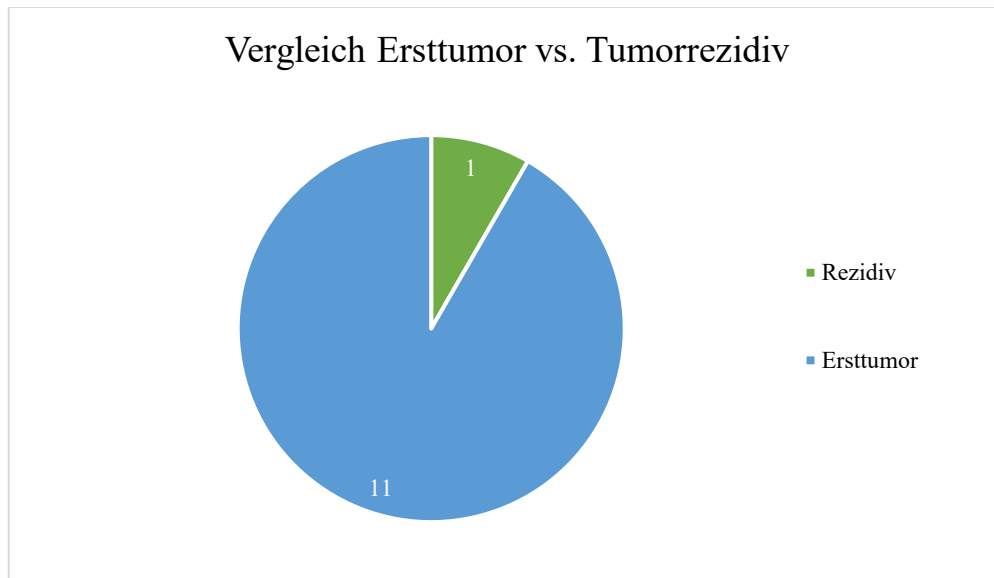


Abbildung 10 Vergleich Ersttumor vs. Tumorrezidiv

3.1.4. Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt ausgewählter Karzinome des Kollektivs

3.1.4.1. Mammakarzinom

Die 5 Patientinnen können nicht endgültig einem Tumorstadium zugeordnet werden, da z.T. die Metastasierung und der Lymphknotenbefall nicht untersucht werden oder die entsprechende Information nicht erhoben werden konnte. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die fünf Patientenfälle mit Mammakarzinom hinsichtlich TNM-Klassifikation, Hormonrezeptor- und Her/2-neu-Status, sowie Ki67, Grading und Stadium.

	TNM	ER	PR	Her/2neu-Status	Triple neg.	Ki67	Grading
1	cT2 NX MX	50%/pos.	10%/pos.	3+/pos.	nein	50%	G3
2	cT1c N0 MX	1%/neg.	1%/neg.	2+ ¹ /neg.	ja	80%	G3
3	cT2 N0 M0	0%/neg.	0%/neg.	0/neg.	ja	90%	G3
4	cT1c, n.a.	neg.	neg.	neg.	ja	85%	G3
5	cT2 N0 MX	neg.	gering pos.	1+/neg.	ja	70%	G3

Tabelle 1 Überblick Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt Mammakarzinom

¹ohne Genamplifikation

3.1.4.2. Malignes Melanom

	T	N	M	Stadium
1	pT0	N1b	M0	IIIB
2	pT1a	N0	M0	IA

Tabelle 2 Überblick Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt malignes Melanom

3.1.4.3. Hodgkin-Lymphom

	Stadium
1	CS IV BS
2	CS 2A

Tabelle 3 Überblick Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt malignes Melanom

3.1.5. Lymphknotenbefall zum Diagnosezeitpunkt

Bei der Betrachtung des Tumorfortschrittes bei Diagnosestellung ist anzumerken, dass in 2/13 Fällen (17%) ein Befall von Lymphknoten festgestellt werden konnte.

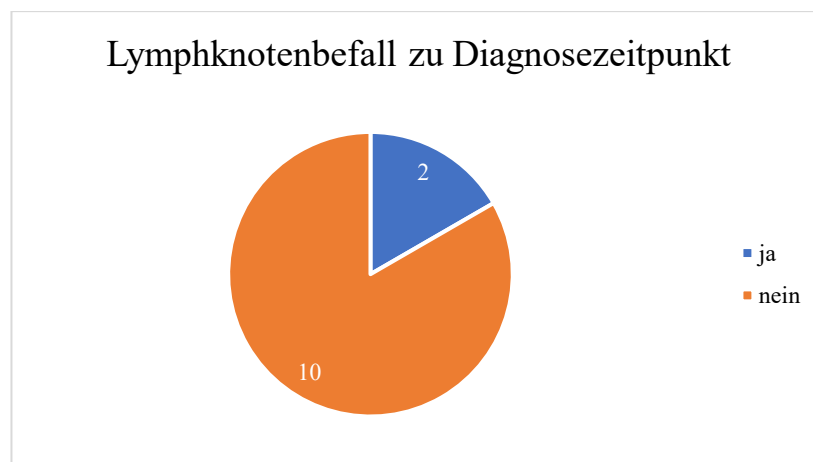


Abbildung 11 Lymphknotenbefall zu Diagnosezeitpunkt

3.1.6. Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt

Bei einer Patientin konnte nicht eindeutig anhand der Befunde herausgearbeitet werden, wie der Status der Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war. Deshalb reduziert sich die Fallzahl bei diesem Parameter auf elf.

Von diesen elf Malignomen waren bereits zwei (18%) metastasiert. Bei neun Patienten konnten keine Metastasen gefunden werden.

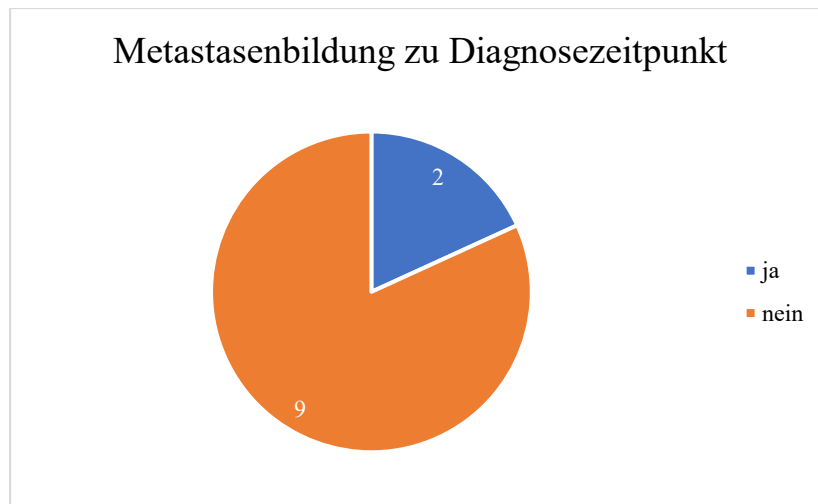


Abbildung 12 Metastasenbildung zu Diagnosezeitpunkt

3.1.7. Therapiemodalitäten

Sechs Patientinnen (50%) unterzogen sich ausschließlich einer Chemotherapie, vier (34%) wiederum wurden als einzige Therapie operiert. Bei einer Patientin (8%) kam beides zur Anwendung - OP und Chemotherapie. Keine Einzige Patientin erhielt eine Radiotherapie und lediglich in einem Fall (8%) wurde überhaupt keine Therapie eingeleitet. Eine Änderung der Therapie in Form eines Wechsels des Chemotherapeutikums erfolgte ein Mal.

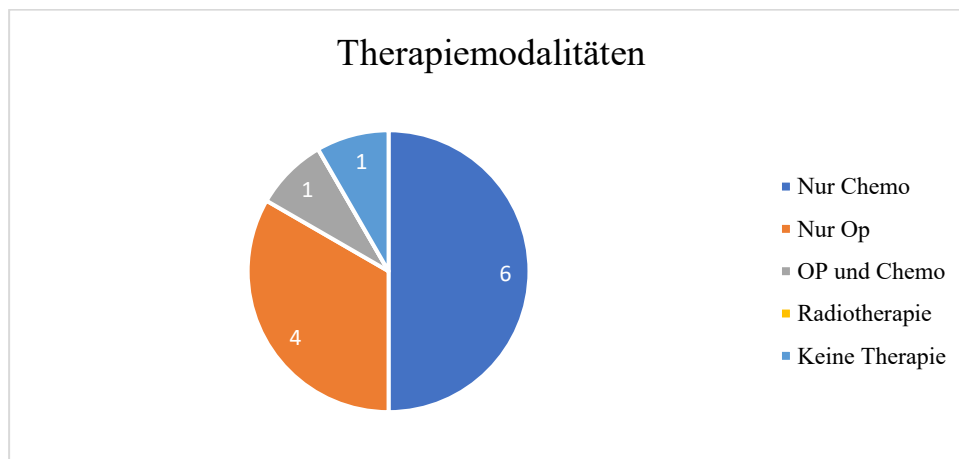


Abbildung 13 Therapiemodalitäten

3.1.8. Verwendete Chemotherapeutika insgesamt

Von den insgesamt 7 Frauen, welche eine Chemotherapie während der Schwangerschaft erhielten, wurde nur in einem Fall auf ein anderes Chemotherapeutikum aufgrund von

Progredienz gewechselt. Die Anzahl der Chemotherapeutika liegt deshalb bei 8. Das AC-Schema mit Doxorubicin und Cyclophosphamid kam mit vier Mal am meisten zu Anwendung. Cisplatin, Taxol, das EC-Schema (Epirubicin, Cyclophosphamid) und das ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) wurden alle einmal verabreicht.

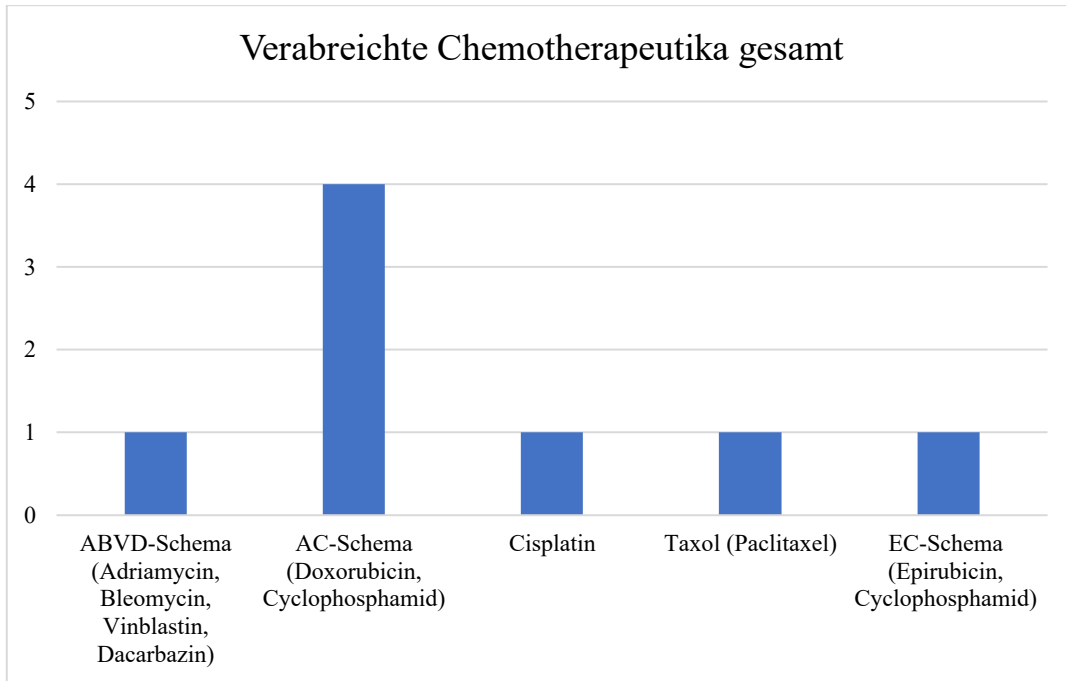


Abbildung 14 Überblick über verabreichte Chemotherapeutika

3.1.9. BMI bei Diagnosestellung

Durchschnittlich hatten die Frauen bei Diagnosestellung einen BMI von 24,14 mit einem Maximum von 30,1 und einem Minimum von 18,1.

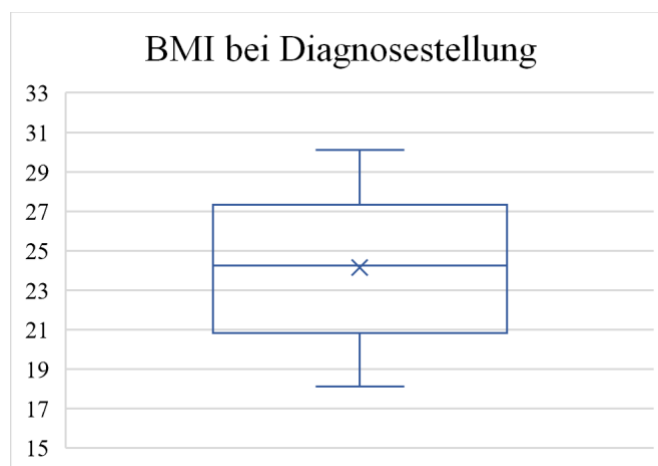


Abbildung 15 BMI zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

3.1.10. Onkologischer Outcome der Mütter

Das onkologische Outcome zu Ende des Beobachtungszeitraum konnte bei einer Patientin nicht erhoben werden. Keine der werdenden Mütter ist bis Ende 2020 verstorben. Eine Patientin hatte ein Rezidiv und fünf Patientinnen eine komplette Remission des Tumors. Die Mehrheit der Frauen (6) befanden sich in Tumorregression.

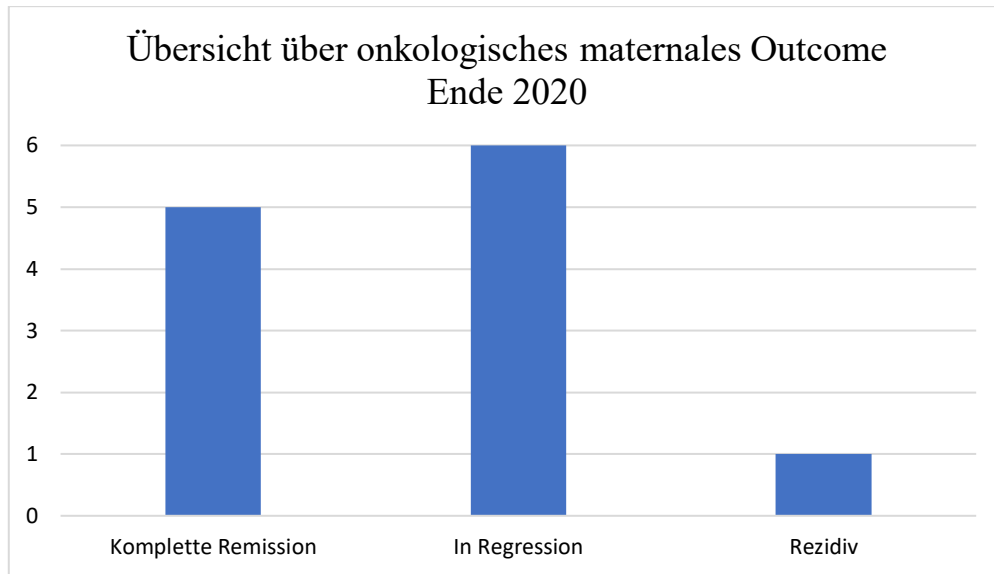


Abbildung 16 Übersicht über onkologisches maternales Outcome Ende 2020

3.2. Geburtshilfliche Parameter

3.2.1. Übersicht über Gravida und Parität im Patientinnenkollektiv

Für fünf Frauen des Kollektivs (42%) war es die erste Schwangerschaft, in welcher sie die Diagnose eines Malignoms erhielten. Drei Patientinnen (25%) waren bereits das zweite Mal schwanger. In zwei Fällen (17%) war es die dritte Schwangerschaft und in jeweils einem Fall (8%) die vierte bzw. sechste Schwangerschaft.

Gravida	n	p
1	5	42%
2	3	25%
3	2	17%
4	1	8%
5	0	0%
6	1	8%
Gesamt	12	100,00%

Tabelle 4 Übersicht Gravida im Patientinnenkollektiv

Die Mehrheit mit sieben der zwölf Patientinnen (58%) war Erstgebärende. In vier Fällen (33%) hatte die Frau bereits ein Kind geboren, in einem Fall (9%) bereits zwei Kinder zur Welt gebracht.

Parität	n	p
0	7	58%
1	4	33%
2	1	9%
Gesamt	12	100,00%

Tabelle 5 Übersicht Parität im Patientinnenkollektiv

3.2.2. Konzeptionsart

11/12 Schwangerschaften (92%) entstanden durch eine spontane Konzeption. In einem Fall (8%) kam eine ICSI zur Anwendung.

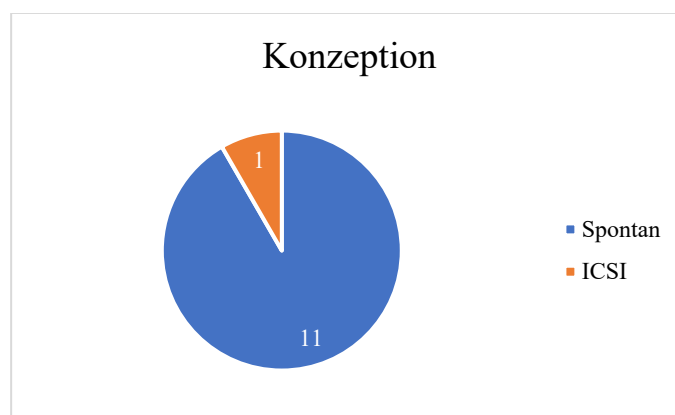


Abbildung 17 Übersicht Konzeption

3.2.3. Schwangerschaftsoutcome

Im untersuchten Studienkollektiv kam es zu keinem Abort oder aktiven Schwangerschaftsabbruch.

3.2.4. Verhältnis Einlings- vs. Mehrlingsschwangerschaft

Unter den zwölf untersuchten Schwangerschaften gab es eine Zwillingschwangerschaft.

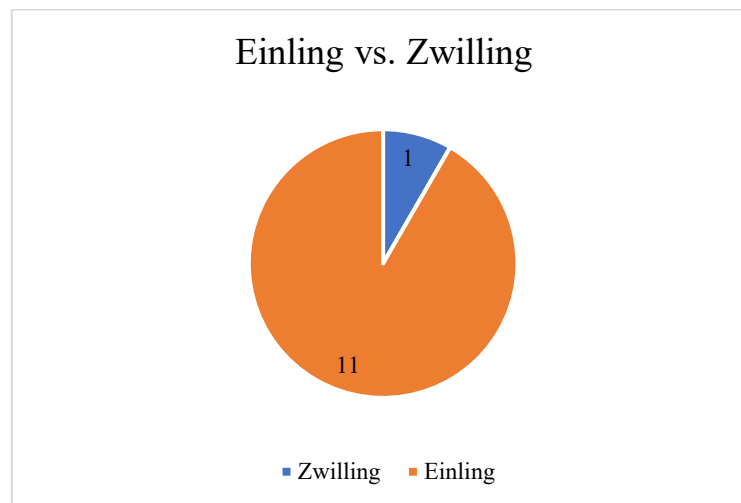


Abbildung 18 Verhältnis Einling- vs. Mehrlingsschwangerschaft

3.2.5. Mittleres Gestationsalter bei Diagnosestellung

Das mittlere Gestationsalter (GA) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 23+4SSW. Das Maximum lag bei 37+3SSW, das Minimum bei 5+6SSW.

3.2.6. Mittleres fetales Gewicht bei Diagnosestellung

Der schwerste Fetus wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf ein Gewicht von 3608g geschätzt. Das geringste angegebene Gewicht lag bei 232g. Das mittlere Gewicht aller eingeschlossenen Fälle wurde mit 1261g berechnet. Ein Gewicht war nicht zu erheben, weshalb sich die Fallzahl bei diesem Parameter auf 12 reduziert.

3.2.7. Geburtseinleitung

Insgesamt wurde bei der Hälfte der Frauen (n=6, 50%) die Geburt eingeleitet. Dies geschah in fünf Fällen mittels Prostaglandin-Vaginalinsert (Propess®), ein einziges Mal mit cervicalen Reifungsballon (CRB). Bei zwei der eingeleiteten Schwangeren musste am Ende doch eine sekundäre Sectio durchgeführt werden. Grund dafür war ein pathologisches CTG bzw. ein Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode.

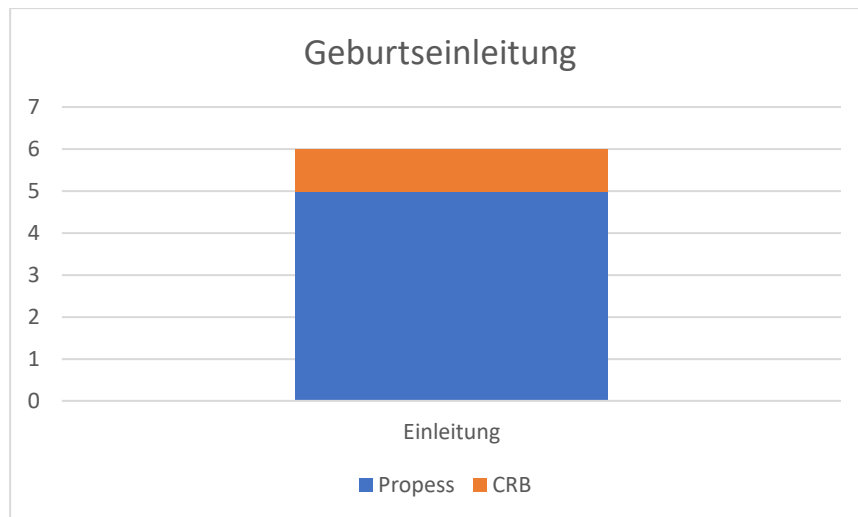


Abbildung 19 Übersicht Geburtseinleitung

3.2.8. Mittleres Gestationsalter bei Entbindung generell

Zum Zeitpunkt der Entbindung lag das mittlere GA bei 37+5 SSW. Der höchste erhobene Wert war 42+6 SSW, der niedrigste 27+3 SSW. Zwei Kinder sind mit einem Gestationsalter von 36+1 und 27+3 SSW per definitionem eine Frühgeburt.

3.2.9. Entbindungsmodus

In diesem Patientinnenkollektiv gab es keinen Schwangerschaftsabbruch, keinen Abort oder IUFT. Bei einer Geburt (8%) musste vaginal operativ eingegriffen werden. Vier Kinder (33%) wurden nicht-operativ vaginal entbunden. Bei der Mehrheit (n=7, 58%) wurde eine Sectio durchgeführt.

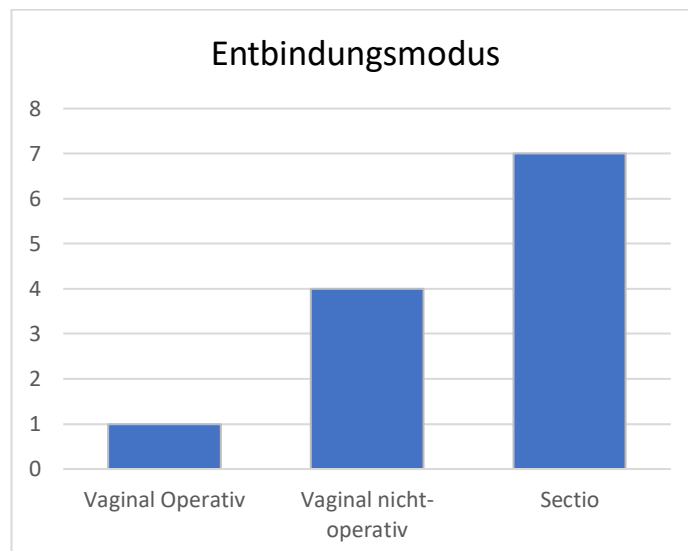


Abbildung 20 Übersicht Entbindungsmodus

3.2.10. Sectio-Rate und Chemotherapie

Unter den durchgeführten sieben Sectiones gab es fünf primäre (71%) und zwei (29%) sekundäre Sectiones. Von den fünf primären Sectiones erhielten vier Patientinnen eine Chemotherapie. Bei jeweils einer Schwangeren mit und ohne Chemotherapie wurde eine sekundäre Sectio angeordnet.

Insgesamt wurden in 5/7 Sectio-Fällen (72%) eine Chemotherapie verabreicht.

	Chemo ja	Chemo nein	Gesamt
primäre Sectio	4	1	5
sekundäre Sectio	1	1	2
	5	2	

Tabelle 6 Sectio-Rate und Chemotherapie

3.2.11. Sectio-Rate und Operation

In keinem Fall wurde eine Operation als Therapieoption gewählt und das Kind per primärer Sectio entbunden. In einem Fall der beiden sekundären Sectiones kam eine Operation zur Tumortherapie zur Anwendung. Somit wurde nur in einem Fall (25%) der vier Tumoroperationen eine Sectio durchgeführt.

	Tumor-OP ja	Tumor-OP nein	Gesamt
primäre Sectio	0	5	5
sekundäre Sectio	1	1	2
	1	6	

Tabelle 7 Sectio-Rate und Operation

3.2.12. Mittleres Gestationsalter bei Entbindung je nach Therapiemodus

Die mittleren GA in Hinblick auf die unterschiedlichen Therapiemodalitäten waren verschieden. Nach Anwendung einer Chemotherapie wurden die Kinder im Mittel in der 37+0SSW geboren. Wurde eine Tumor-OP durchgeführt lag das mittlere GA bei 41+1SSW. In einem Fall, in welchem sowohl Chemo als auch Tumor-OP angeordnet wurden, kam das Kind mit 37+2SSW zur Welt. 27+3SSW war das GA in einem Fall, bei welchem keine Therapiemodalität durchgeführt wurde. Die Schwangerschaft wurde aufgrund einer Hyperbilirubinämie der Mutter in dieser frühen Woche beendet.

	Chemo ja	OP ja	OP & Chemo (n=1)	nichts (n=1)
Mittleres GA bei EB	37+0	41+1	37+2	27+3

Tabelle 8 Mittleres Gestationsalter bei Entbindung je nach Therapiemodus

3.3. Kindliche Parameter

Aufgrund des Vorkommens einer Zwillingschwangerschaft erhöht sich die Fallzahl bei der Auswertung kindlicher Parameter auf 13.

3.3.1. Mittleres Geburtsgewicht

Unter den geborenen Kindern wurde keines mit IUGR oder SGA diagnostiziert. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 2965,85g. Abbildung 21 stellt die ermittelten Geburtsgewichte graphisch dar.

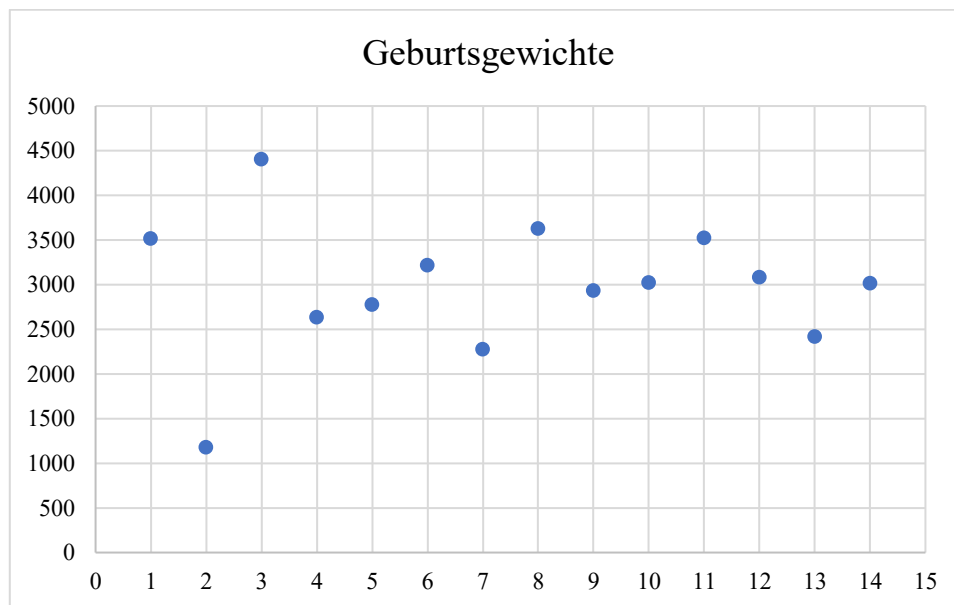


Abbildung 21 Geburtsgewichte

3.3.2. Verteilung des Geburtsgewichts bei Chemotherapie

Das mittlere Geburtsgewicht jener Kinder, deren Mütter ausschließlich einer Chemotherapie erhalten haben, lag bei 3004g. Abbildung 22 zeigt die Verteilung der Geburtsgewichte unter Einbezug einer möglichen Chemotherapie während der Schwangerschaft.

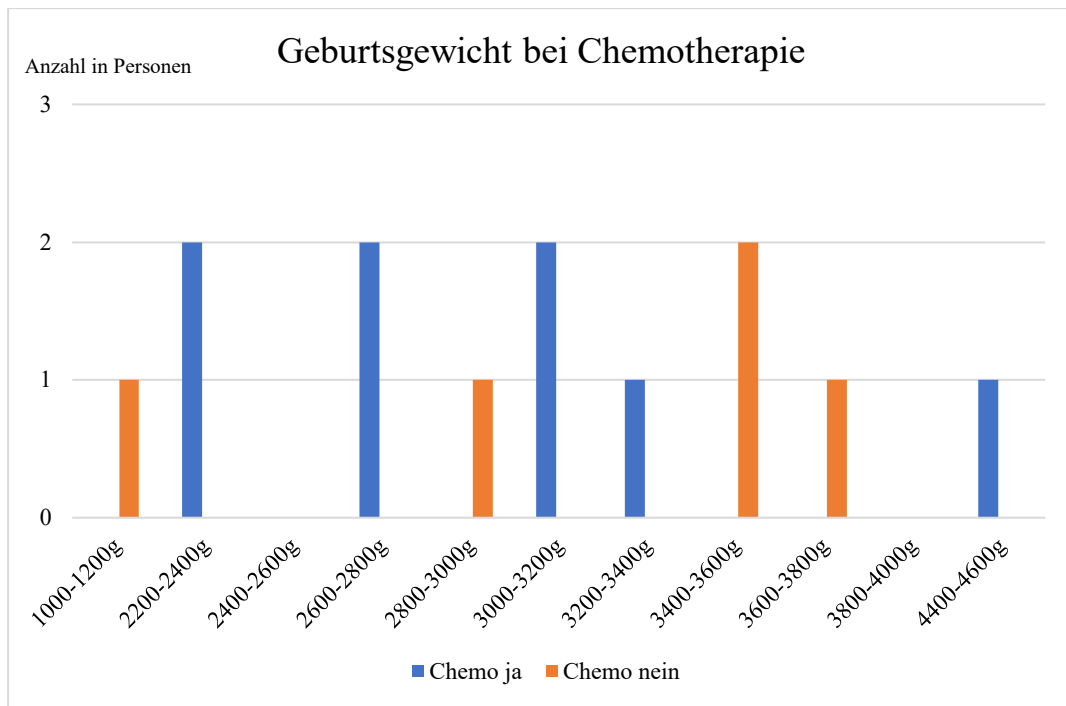


Abbildung 22 Verteilung der Geburtsgewichte bei Chemotherapie

3.3.3. Verteilung Geburtsgewicht bei Operation

Frauen, welche nur eine OP als Therapie während der Schwangerschaft erhielten, gebären Kinder mit einem mittleren Geburtsgewicht von 3395g. Abbildung 23 stellt die Verteilung der Geburtsgewichte mit und ohne OP graphisch dar.

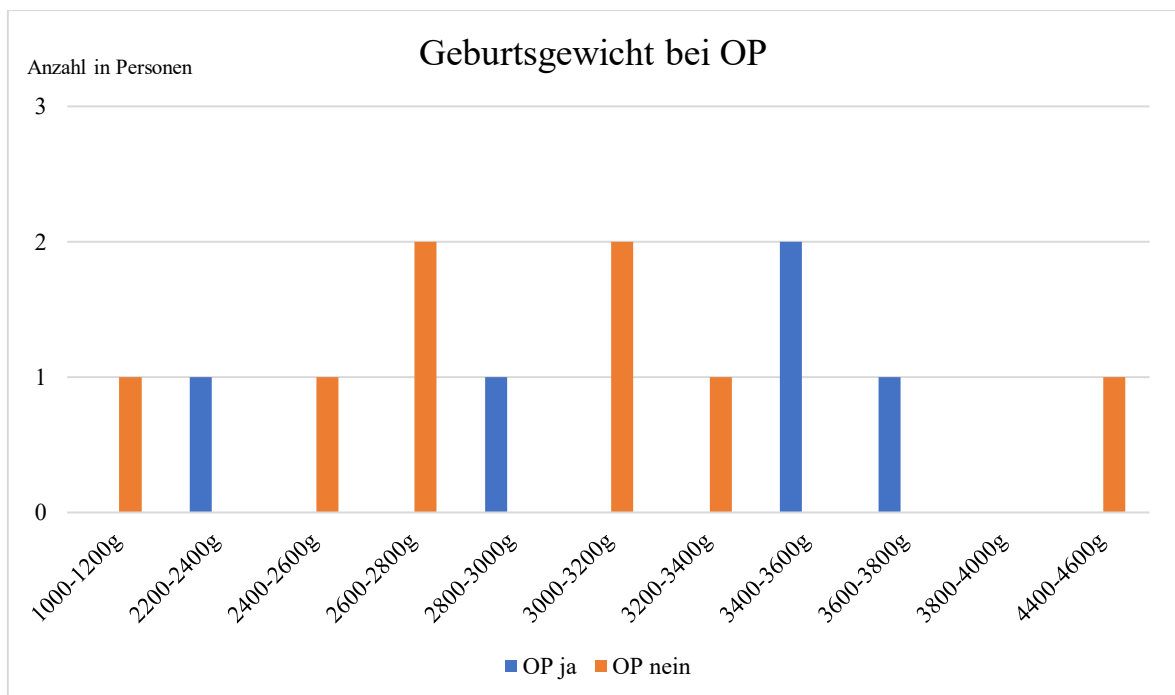


Abbildung 23 Verteilung der Geburtsgewichte bei Operation

3.3.4. Körpermaße je nach Therapiemodus

Das gesamte mittlere Geburtsgewicht liegt wie bereits beschrieben bei 2966g, ausschließlich unter Chemotherapie bei 3076g. Wurde nur eine Operation durchgeführt, lag das Geburtsgewicht durchschnittlich bei 3395g. Die beiden Fälle, in denen beide oder keine der zwei Therapieoptionen zur Anwendung kamen, wog das Kind 2270g bzw. 1176g. Letzteres ist das niedrigste Geburtsgewicht im Kollektiv.

	ges. Kollektiv (n=13)	Chemo	OP	beides (n=1)	keins (n=1)
mittl. Geburtsgewicht (g)	2965,85	3075,71	3395	2270	1176
mittl. KU (cm)	33,85	34	35,63	33	26,5
mittl. Länge (cm)	48,54	48,86	52,50	46	33

Tabelle 9 Kindliche Körpermaße nach jeweiligem Therapiemodus

3.3.5. Übersicht APGAR-Score insgesamt

Neun der 13 Kinder wiesen einen normalen APGAR-Score von 9/10/10 auf. Bei drei Kindern lagen die Werte niedriger bei 5/6/8, 8/9/9 und 8/9/10.

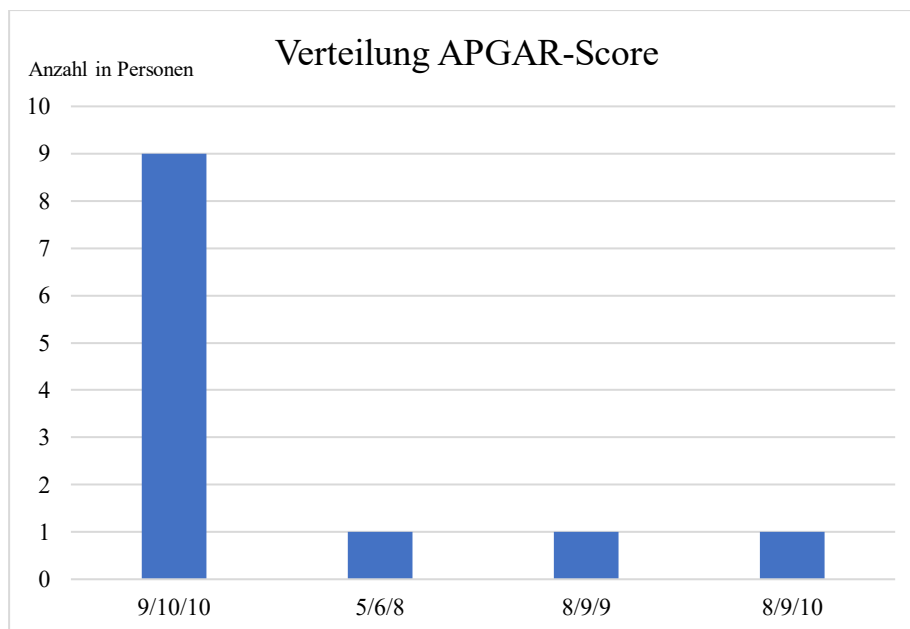


Abbildung 24 Verteilung der APGAR-Score insgesamt

3.3.6. Übersicht APGAR-Score nach Therapiemodalität

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der APGAR-Werte in Abhängigkeit der Behandlungsoptionen. Bei einer Therapie ausschließlich mit einem Chemotherapeutikum lagen die Parameter in der ersten Minute bei acht bzw. neun Punkten, in Minute fünf und zehn jeweils bei neun bzw. zehn Punkten. Betrachtet man die Operation als einzigen Behandlungsansatz, so kamen die Kinder in der ersten Messrunde auf einen Wert von neun, in der zweiten und dritten Runde auf einen Wert von zehn. Im einzigen Falle der Anwendung beider Therapien war der APGAR bei 9/10/10. Das Kind, dessen Mutter nicht therapiert wurde kam auf fünf, sechs, und acht Punkte nach ein, fünf und zwölf Minuten. (Tabelle 10)

Zeit	Behandlung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Minute	Chemo ja								2	5	
	OP ja									4	
	beides ja									1	
	keine					1					
5. Minute	Chemo ja									2	5
	OP ja										4
	beides ja										1
	keine						1				
10. Minute	Chemo ja									1	6
	OP ja										4
	beides ja										1
	keine								1		

Tabelle 10 Übersicht APGAR-Score nach jeweiligen Therapiemodus

3.3.7. Nachsorge Kinder

Im Mittel lag der Nabelschnur-pH-Wert bei 7,24, wobei der höchste Wert bei 7,28, der niedrigste 7,20 gemessen wurde. Zwei Kinder wurden postnatal auf die Intensivstation verlegt aufgrund einer Frühgeburt bzw. Hypoglykämien, Polyglobulie und IVH Grad 2.

3.3.8. Kindliches Outcome

Kein Kind des untersuchten Studienkollektivs ist innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben.

4. Diskussion

Wir konnten in unserer retrospektiven Datenanalyse 12 Patientinnen einschließen, welche an einem Malignom in der Schwangerschaft erkrankten und an der Frauenklinik des LKH Graz in den Jahren 2017-2020 behandelt wurden. Die Daten wurden hinsichtlich des maternalen und fetalen Outcomes und der Häufigkeit der einzelnen Malignome ausgewertet. Im Vergleich mit der existierenden Literatur stimmen unsere Daten in Bezug auf die steigende Alterstendenz der werdenden Mütter (19,20,22,45) überein, jedoch ist die Aussagekraft der vorliegenden Daten aufgrund des nur vierjährigen Beobachtungszeitraumes sowie der geringen Patientinnen-Anzahl eingeschränkt. Das berechnete Durchschnittsalter der werdenden Mütter im Studienkollektiv lag bei 34,8 Jahre, was wiederum mit den Daten aus der Literatur (32,5 +/- 4,1 Jahre (52) und 33,4 Jahre (53)) korreliert. Die in Publikationen beschriebenen schwangerschaftsassozierten Malignome wie Mammakarzinom, Lymphom, Zervix- und Schilddrüsenkarzinom, malignes Melanom und Vulvarkarzinom entsprechen den Erkrankungen unseren Studienkollektivs. Leukämien, Ovarial-, Kolorektal- oder Bronchialkarzinome als weitere aufgelistete Karzinome (12,14,19,20,22) kamen unter den hiesigen Patientinnen nicht vor. Auch hier könnte ein Grund dafür die kleine Patientinnenanzahl in Kombination mit der geringen Inzidenz dieser Malignome sein.

Der Anteil an Patientinnen mit einer Therapie in der Schwangerschaft lag bei der vorliegenden Studie bei 92%, in der Literatur wird dieser Anteil mit 67% (19) bzw. 28% (52) beschrieben. Ein Grund für die Vielzahl an therapierten Schwangeren könnte sein, dass es sich bei der Frauenklinik des LKH-Graz um ein Tertiärzentrum mit dem Auftrag der Maximalversorgung handelt. 36% der Patientinnen des Studienkollektivs wurden als einzige Therapiemaßnahme während der Schwangerschaft operiert, 55% erhielten ausschließlich eine Chemotherapie. In der Literatur werden diese Anteile mit 10,1-42% (nur OP) und mit 31,8-40% (nur Chemotherapie) angegeben (19,52,53). Lediglich eine Patientin der 12 hier untersuchten Fälle (entspricht 9%) hat sowohl eine Chemotherapie als auch einen chirurgischen Eingriff erhalten. Literaturangaben belaufen sich hierzu auf Angaben zwischen bei 25 und 37,2% (19,52,53).

In publizierten Studien wird der Anteil der Mehrgebärenden mit 51% angegeben. (52) Dies stimmt in etwa mit den 42% dieses Kollektiv überein.

Das mittlere Gestationsalter bei Diagnosestellung der untersuchten Fälle liegt bei 23+4 SSW (5+6 bis 37+3 SSW), was der angegebenen 24. SSW (4. bis 38. SSW) zumindest einer

Vergleichsstudie entspricht. (52) In einer Publikation wird beschrieben, dass das mittlere Gestationsalter bei Schwangeren, welche trotz der neuen Diagnose die Schwangerschaft weiterführen, signifikant höher ist als bei Frauen, welche einen medizinisch indizierten Schwangerschaftsabbruch vornehmen lassen möchten. (54)

Auch das mittlere Gestationsalter bei Entbindung der vorliegenden Studiendaten (37+5 SSW, Range: 27+3 - 42+6 SSW) deckt sich mit den Literaturdaten (37 SSW, Range: 25-40 SSW) (52) und 36 SSW (53).

Hinsichtlich des allgemeinen Frühgeburtlichkeitsrisikos liegt der Anteil der Geburten vor der 37+0 SSW mit 15,4% in unserem Patientinnenkollektiv deutlich unter publizierten Prozentangaben, welche von 47 bis 83% reichen. (12,45,52,55) Dieser Unterschied könnte aus der geringen Kohortengröße resultieren, die eine genaue Aussage auf Vergleichbarkeit einschränkt. Das Risiko eine Frühgeburt zu erleiden ist unter Therapie per se erhöht. (18,20,22) Eine publizierte Studie berichtet auch, dass das Risiko beim Zervixkarzinom am größten ist, welches jedoch in unseren Breitengraden nicht zu den führenden Malignomen in der Schwangerschaft zählt. (56) Der Fakt der erhöhten Frühgeburtlichkeit ist auch der Tatsache geschuldet, dass im Rahmen des geburtshilflichen und onkologischen Managements dieser komplexen Fälle häufig eine iatrogene vorzeitige Entbindung erfolgt. (56–58) Der Anteil der eingeleiteten Entbindungen und elektiven Kaiserschnitte liegt bei 71,7% mit einem mittleren Gestationsalter von 35,6 +/- 2,8 SSW. (57) Andere Publikationen berichten von einem Zusammenhang zwischen Krebserkrankung in der Schwangerschaft und einem erhöhten Frühgeburtlichkeitsrisiko bereits vor der 32. SSW. (59) Indikationen für eingeleitete Geburten oder elektive Sectiones waren in 76,7% der Fälle die mütterliche Krebserkrankung. (57) Die Vermutung liegt nahe, dass die Schwangerschaftsdauer verkürzt wird, um den Beginn einer adäquaten Krebsbehandlung zu erlauben. (59) Mit wachsendem Wissen über die Konsequenzen einer Malignomtherapie auf eine bestehende Schwangerschaft könnten diese noch häufiger antenatal angesetzt bzw. weitergeführt werden und somit die Rate an iatrogener Frühgeburtlichkeit weiterhin verringert werden. (57,59) Bei der interdisziplinären Therapieplanung muss dabei jedoch bedacht und abgewogen werden, dass nach heutigem Wissensstand das Risiko einer Frühgeburt unter Chemotherapie in der Schwangerschaft erhöht ist. (56,57) Dieser Zusammenhang bedarf allerdings noch weiterer Forschung. (57)

Insgesamt sollte die Vermeidung einer zu früh eingeleiteten Geburt eine größere Bedeutung in der Behandlungsstrategie einnehmen (57).

Da ein geringes geburtliches Gestationsalter auch das neonatale Outcome negativ beeinflusst (bspw. erhöhte Langzeit-Morbidität und vermindertes kognitives Outcome (57)), sollte eine vorgezogene Geburtseinleitung nur mit einer strengen Indikationsprüfung einhergehen. (56) Ein wichtiges Kriterium im Rahmen einer Terminisierung der Geburt sollte nicht wie häufig praktiziert die Überlebensfähigkeit des ungeborenen Kindes sein. Stattdessen sollte die Schwangerschaft so weit wie möglich fortgeführt werden, damit das Kind noch maximal reifen kann. Idealerweise wäre dies mindestens bis zur 37. SSW. (57)

Die Angaben der Literatur mit 59% (52) und der erhobenen Patientenfälle mit 58% stimmen in Bezug auf die Sectio-Rate im Gesamten überein. Dieser Anteil ist im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wesentlich erhöht (59–61), da der Kaiserschnitt die Entbindungsmethode der Wahl bei Vorliegen einer mütterlichen Malignomerkrankung ist. (59) Dieser hohe Anteil könnte dem Bestreben nach einer geplanten und kontrollierten Geburt geschuldet sein, um das Therapie-freie Intervall so kurz und den psychischen Stress für die Patientin so gering wie möglich zu halten. (60)

Das durchschnittliche Geburtsgewicht beläuft sich auf 2966g, was in etwa deckungsgleich mit Studienergebnissen von 1,78 – 2,76kg ist. (52,53,62) Im untersuchten Patientenkollektiv konnte kein SGA-Neugeborenes identifiziert werden. Es gibt Vermutungen, dass SGA-Feten bei bestimmten mütterlichen Tumoren auftreten, wie etwa hämatologischen Erkrankungen. Der Grund ist jedoch noch unklar und bedarf weiteren Nachforschungen. Vermutete Gründe dafür sind die mütterliche katabole Stoffwechsellage und eine Malnutrition im Rahmen der Erkrankung oder direkte bzw. indirekte Auswirkungen der Therapie. (57) Andere Quellen dementieren den Zusammenhang zwischen schwangerschaftsassozierten Krebserkrankungen und SGA-Neugeborenen. (59,63,64) Laut Literaturangaben ist das Geburtsgewicht bei antenataler Chemotherapie geringer als bei fehlender Exposition. (59,62) Dies konnte mit der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Das Geburtsgewicht bei maternaler Chemotherapie beträgt im untersuchten Kollektiv durchschnittlich 3080g.

Postpartal wurden zwei der 13 Kinder des Kollektivs auf die Intensivstation verlegt. Dies entspricht einem Anteil von 15%. Literaturangaben finden sich bei 37% wieder. (52) Die Literatur zeigt, dass Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Chemotherapie erhalten haben, mit höherer Wahrscheinlichkeit länger als ein Tag auf der Intensivstation verbringen müssen als Kinder ohne intrauterine Exposition. Dies hängt sicher wiederum mit der erhöhten Frühgeburtlichkeit zusammen, für welche das Risiko bei einer zytostatischen Therapie während der Schwangerschaft erhöht ist. (56,58)

Im untersuchten Patientenkollektiv ist von den 12 Müttern und 13 Kindern niemand innerhalb des Erhebungszeitraums verstorben. Ebenfalls gab es keinen Abort oder iatrogenen Schwangerschaftsabbruch aufgrund der Diagnose eines Malignoms in der Schwangerschaft.

In durchgeführten Studien werden die Daten von medizinischen Aborten nur selten erhoben bzw. ausgewertet. In einer Publikation von INCIP ist die Rede von 9% an medizinischen Aborten, wobei davon 63% der Schwangerschaftsbeendigungen im ersten und 37% im zweiten Trimester vollzogen werden. (58) Auch hieraus lässt sich die Aussage ableiten, dass medizinische Aborte häufiger sind, je früher in der Schwangerschaft der Diagnosezeitpunkt ist. Wie bereits erwähnt, wird dies auch durch andere Publikationen bekräftigt. (52,54,56)

Die aktuell empfohlene Therapie des Mammakarzinoms bei schwangeren Patientinnen durch die „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ der AWMF entspricht mit wenigen Ausnahmen der Behandlung von nicht-schwangeren Frauen. Die Grundpfeiler der Therapie bilden Operation, systemische Therapie und die Radiotherapie, gleich wie im nicht schwangeren Kollektiv. Operative Eingriffe an der Mamma und Axilla können zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft sicher durchgeführt werden. Hierbei sollte nach Möglichkeit stets eine brusterhaltende Therapie angestrebt werden, alternativ besteht bei bestimmten Indikationen die Möglichkeit einer Mastektomie mit primärer oder sekundärer Rekonstruktion. Eine operative Versorgung der axillären Lymphknoten richtet sich nach dem Staging wie bei nicht-schwangeren Patientinnen. Im Rahmen der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie sind die technischen Erfolgchancen höher und die Rate an falsch negativen Ergebnissen niedriger, wenn eine Kombination aus Radiotracer und blauem Farbstoff angewandt wird. (65) Die SLNB mit lymphatischen Mapping hat einen vernachlässigbaren Effekt auf den Fetus (65,66), insbesondere wenn eine low-dose-Lymphoszintigraphie angewendet wird (66) und die Radioisotop-Injektion am Tag der Operation stattfindet, um die fetale Expositionszeit nochmals zu verkürzen. (65) Die Strahlenbelastung bei der Anwendung von Tc99m auf den Fetus liegt dabei weit unter dem empfohlenen Grenzwert. (67) Bei den blauen Farbstoffen muss zwischen Isosulfan-Blau und Methylen-Blau unterschieden werden. Die Applikation von Isosulfan-Blau ist mit dem Risiko für eine anaphylaktischen Reaktion verbunden. (65,68) In mehreren Quellen wird von der Verwendung von blauem Farbstoff aufgrund des Anaphylaxie-Risikos abgeraten (16,21,67), wobei hier nicht zwischen den beiden Farbstoff-Typen differenziert wird. Methylen-Blau kann auch alternativ zu Tc99m verwendet werden,

sollte das Mapping mit einem Radioisotop fehlgeschlagen sein oder die Patientin eine Applikation von diesem ablehnen. (65,68) Es hat die gleiche Effektivität wie Isosulfan-Blau mit weniger unerwünschten Nebenwirkungen in verdünnter Konzentration. Die Anwendung dieses Mittels kann dazu beitragen, die Rate an axillären Lymphknoten-Dissektionen, dem derzeitigen Goldstandard, zu verringern oder zu vermeiden. Denn im Gegensatz dazu hat sich die SLNB als einen ebenso genauen und weniger belastenden Eingriff etabliert. (65)

Bei der systemischen Therapie ist nur eine Chemotherapie mit der Fortführung der Schwangerschaft vereinbar. Hierbei kann das empfohlene Standardschema mit Anthrazyclinen und Taxanen ab dem zweiten Trimenon angewendet werden. Auch die Verabreichung von Cyclophosphamid ist laut der aktuellen Datenlage in der Schwangerschaft möglich. Der Einsatz von Platinsalzen bspw. beim tripel-negativen Mammakarzinom sollte zurückhaltend erfolgen, da sie eine höhere Toxizität aufweisen und ein Übergang über die Plazenta auf den Fetus möglich ist. Sowohl von einer Antihormon- als auch von einer Antikörpertherapie in der Schwangerschaft wird abgeraten. Die Anwendung einer Strahlentherapie ist nur in Ausnahmefällen und auch nur im ersten bzw. zu Beginn des zweiten Trimenon empfohlen. Generell gilt eine Schwangerschaft mit gleichzeitigem Mammakarzinom als Risikoschwangerschaft und sollte engmaschigen klinischen und sonographischen Kontrollen unterzogen werden. (69)

Für die Behandlung eines malignen Melanoms in der Schwangerschaft gibt es keine direkte Leitlinie. Jedoch wird in mehreren Publikationen ein Vorgehen für diesen Fall empfohlen. Auch hier sollte grundsätzlich kein Unterschied in der Handlung zwischen einer Schwangeren und einer Nicht-Schwangeren bestehen mit ein paar wenigen Ausnahmen.(70) Die Exzision des Malignoms sollte nicht verzögert werden (71) und kann in der Schwangerschaft ohne Bedenken durchgeführt werden. (70,72) Dies kann in lokaler oder in Allgemeinanästhesie geschehen, wobei die Lokalanästhesie bevorzugt werden sollte. (72) Bei der Allgemeinanästhesie sollte prä- und postoperativ eine geburtshilfliche sonographische Kontrolle erfolgen. (73) Eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB) ohne die Applikation von Patent-Blau ist ab einer Dicke von 0,75mm nach Breslow indiziert. (70,71) Die operative Entfernung von Makrometastasen ist während der Gravidität vertretbar, sollte jedoch eine Einzelfallentscheidung sein. (73) Im Allgemeinen wird von der Gabe von Targeted-Therapien oder Immuntherapien, wie BRAF- oder MEK-Inhibitoren während der Schwangerschaft abgeraten. (70) Der Einsatz sollte dem Stadium 4 der Erkrankung oder dringenden Fällen nach ausführlicher Beratung der Mutter vorbehalten sein. (72) Im Einzelfall kann die Anwendung von Interferon- α ab dem zweiten Trimenon

diskutiert werden. Jedoch treten hierbei v.a. starke neuropsychiatrische Nebenwirkungen häufig auf. (71) Eine Chemotherapie ist beim Malignen Melanom aufgrund der niedrigen Response-Rate nur selten indiziert. (72) Die Anwendung einer Radiotherapie bei schwangeren Frauen ist grundsätzlich kritisch zu sehen. In dringlichen Fällen kann bei ausreichendem Abstand zwischen Bestrahlungsgebiet und Fetus mit guter Abschirmung eine Bestrahlung stattfinden, bspw. bei zerebralen oder isolierten Metastasen. (70) Ab dem Stadium 3 ist eine Lymphadenektomie obligat. Mit Eintritt in das vierte Stadium der Erkrankung sollte über eine Beendigung der Schwangerschaft aufgrund besserer Therapiemöglichkeiten der Mutter nachgedacht werden. (72) Postpartal sollten sowohl das Neugeborene als auch die Plazenta auf Metastasen hin untersucht werden, da ein kleines Risiko einer „Übertragung“ von Tumorzellen besteht. (70,73) Die zwei Patientinnen des unseres untersuchten Kollektivs erhielten beide nur eine operative Therapie. Der Tumor im Stadium IA wurde mittels Totalexzision in der 35+3 SSW entfernt. Das Melanom im Stadium IIIB war ein Rezidiv und bestand aus einem klinisch auffälligen Lymphknoten, der chirurgisch in der 23. SSW entfernt wurde. Die Vorgehensweisen entsprechen den internationalen Therapie-Empfehlungen.

Die AWMF veröffentlichte in der „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ auch klare Empfehlungen zur Therapie bei Schwangeren. Der Behandlungsansatz besteht aus einer Radiochemotherapie. Hierbei sollte bei der Wahl des Zytostatikums das als sicher in der Schwangerschaft erachtete ABDV-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) dem BEACOPP-Schema (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon) vorgezogen werden, da zweites aggressiver und toxischer ist. Der Einsatz von Chemotherapeutika wird auch bei diesem Krankheitsbild, wenn nötig ab dem zweiten Trimenon empfohlen, wobei immer die Möglichkeit des Zuwartens diskutiert wird. Ein früherer Einsatz in dringlichen Fällen bedarf einer gründlichen Aufklärung der Mutter bzw. Risikonutzenabwägung und soll eine Einzelfallentscheidung sein. Die Dosis des Chemotherapeutikums sollte immer auf das aktuelle Gewicht der Schwangeren abgestimmt werden. Um unnötige Komplikationen bei der Geburt zu vermeiden, sollte die systemische Therapie zwischen der 35. und 37.SSW beendet werden. Auf eine Bestrahlung sollte auch hier wieder während der Gravidität verzichtet und auf nach der Geburt verschoben werden. Zu beachten ist hierbei, dass zwischen dem letzten Zyklus Chemotherapie und der ersten Bestrahlung nicht mehr als 12 Wochen liegen. Während der gesamten Zeit sollte alle 3 Wochen ein gründliches geburtshilfliches Monitoring stattfinden. (74) Die zwei Fälle von

Hodgkin-Lymphom in der Schwangerschaft im vorgestellten Patientinnenkollektiv wurden leitliniengerecht behandelt. In einem Fall eines Lymphoms im Stadium CS IV fand keine Chemotherapie mehr in der Schwangerschaft statt, da die Patientin eine ausgeprägte Hyperbilirubinämie im Rahmen der Erkrankung entwickelte und somit das Kind in der 28. SSW entbunden werden musste. Im weiteren Verlauf erhielt sie das BEACOPP-Schema. Bei der anderen Patientin wurde das Lymphom im Stadium IIA diagnostiziert. In der 29+5 SSW wurde mit einer Chemotherapie nach ABVD-Schema begonnen. Eine Radiotherapie wurde in schwangerem Zustand nicht durchgeführt.

Die „S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ der AWMF spricht verschiedene Therapieempfehlungen je nach Stadium des Zervixkarzinoms aus. Bei einer CIN III oder einem Carcinoma in situ kann unter engmaschigen kolposkopischen Kontrollen mit einer Intervention bis nach dem Wochenbett abgewartet werden. Handelt es sich um eine mikroinvasive Läsion (FIGO IA1/IA2) ist prinzipiell ein Watchful-Waiting-Vorgehen möglich. Falls gewünscht kann auch eine Konisation in der 14.-20. SSW erfolgen mit anschließenden kolposkopischen Kontrollen alle 6-8 Wochen. Liegt bereits in diesem frühen Stadium ein Lymphknotenbefall vor sollte über eine Schwangerschaftsbeendigung nachgedacht werden, um zeitnahe mit einer Radiochemotherapie zu beginnen. Dies bleibt eine Einzelfallentscheidung. Eine fertilitätserhaltende Therapie mittels Trachelektomie ist bis zu Beginn des makroinvasiven Stadiums (IB1 unter 2cm) möglich, jedoch mit einer Abortrate von 33%. (75) Liegt bei der Patientin eine makroinvasive Karzinomstufe vor (ab IB) wird eine Operation und eine Chemotherapie empfohlen. Die systemische Therapie kann wie bei anderen Malignomen erst ab dem zweiten Trimenon verabreicht werden. Dies ist neoadjuvant der Standard bei Wunsch nach Erhalt der Schwangerschaft. Als sicher werden die Gabe von Cisplatin bzw. Carboplatin AUC5 evtl. mit Paclitaxel im dreiwöchigen Abstand erachtet. Somit kann die Lungenreife abgewartet und eine Verlängerung der Schwangerschaft erzielt werden. Im Anschluss ist eine definitive operative Behandlung möglich. Hier spricht sich die Leitlinie für ein zweizeitiges Vorgehen aus, Lymphadenektomie im Rahmen der Sectio und später eine radikale Hysterektomie. Dies verringert die Morbidität. Bei gutem Ansprechen der neoadjuvanten Chemotherapie kann die Schwangerschaft so bis zur 34 bzw. 37 SSW fortgeführt werden. Regelmäßige kolposkopische Kontrollen, MRT-Untersuchungen und Verlaufskontrolle der Tumormarker sollten erfolgen. Bei fortgeschritteneren Tumorstadien (ab IIB) soll die Behandlung der Mutter im Vordergrund stehen. Bei leitliniengerechter Therapie ist das Fortführen der Schwangerschaft nicht möglich. Es wird eine Platin-basierte

Radiochemotherapie empfohlen mit Cisplatin als Radiosensitizer. Findet die Diagnosestellung im 2. Trimenon statt, kann die fetale Lungenreife abgewartet werden. Eine primäre Sectio mit anschließender Behandlung sollte dann umgehend erfolgen. Bei deutlichem Kinderwunsch muss über das enorme maternale Risiko aufgeklärt werden, wenn mit einer neoadjuvanten Chemotherapie begonnen und dann postponiert die Sectio mit anschließender Radiochemotherapie geplant wird.

Der Geburtsmodus hängt ebenfalls vom Tumorstadium ab. Bei präinvasiven Läsionen kann vaginal entbunden werden, bei mikroinvasiven Tumoren nur, wenn eine in-sano-Resektion (Konisation) durchgeführt wurde. Bei allen weiter fortgeschrittenen Stadien sollte eine Sectio mit ggf. stadiengerechter Therapie erfolgen. (75) Im Falle der Patientin des Studienkollektivs mit einem Zervixkarzinom wurde leitliniengerecht bei einem Stadium IB2 eine Chemotherapie mit Cisplatin ab der 33. SSW begonnen. Die Entbindung wurde per Kaiserschnitt durchgeführt.

Laut der Leitlinien für die Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms in der Schwangerschaft ist die Wahl der Therapie abhängig von der Tumorcharakteristik. Bei nicht-aggressiven, Tumoren kann die Thyroidektomie bis auf nach der Geburt vertagt werden, sofern sie größenstabil sind. Es sollten jedoch regelmäßige sonographische Kontrollen erfolgen. Dies gilt auch für papilläre Tumorformen oder im dritten Trimenon diagnostizierte Neoplasien. (76,77) Indikation für eine operative Entfernung der Schilddrüse sind Lymphknotenmetastasen, extrakapsuläres Wachstum, fortgeschrittenes Stadium, ein anaplastisches oder medulläres Schilddrüsenkarzinom. Der beste Zeitpunkt für einen chirurgischen Eingriff ist das zweite Trimenon. (76,77) Kann eine Operation erst nach der Entbindung durchgeführt werden, sollte darauf geachtet werden, dass die TSH-Werte auf einem normalen Level (0,38-0,2mU/L) gehalten werden. (76,77) Steigt der TSH-Wert über 0,2mU/L, sollte über eine Thyroid-Hormon-Therapie nachgedacht werden. (76) Eine Schwangerschaft stellt auch in der Therapie des Schilddrüsenkarzinoms keine Kontraindikation dar. (77) Aufgrund der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms mit Lymphknotenmetastasen bei der Patientin des Studienkollektivs, wurde leitliniengerecht in der 21. SSW eine Thyroidektomie mit Lymphadenektomie beidseits centrozervikal durchgeführt.

Für die Behandlung eines Vulvakarzinoms während der Schwangerschaft gibt es nur wenige Guideline-Empfehlungen und Erfahrungen, nicht zuletzt da das Vulvakarzinom per se schon selten ist und zumeist eher Frauen jenseits der 40 Jahre betrifft. Die Standardtherapie ist die radikale Exzision des Tumors mit 1cm freiem Resektionsrand und ggf. mit uni- oder

bilateraler inguinofemoraler Lymphknotendisektion. (46,78) Diese Eingriffe sind auch während der Schwangerschaft durchführbar. (78) Findet die Diagnosestellung erst im späten dritten Trimenon statt, sollte eine operative Versorgung erst nach der Geburt stattfinden. (46,78) Eine Lymphoszintigraphie oder eine SPECT-Untersuchung sollten in der Schwangerschaft vermieden werden ebenso wie eine Radiotherapie. (46,78) Liegt zum Diagnosezeitpunkt bereits eine Sentinel-Lymphknoten-Metastase vorliegen, wird angeraten, wenn möglich den Geburtstermin zügig festzulegen und im Anschluss eine Strahlenbehandlung anzuwenden. Besteht ein inguinaler Lymphknotenbefall bei Erstdiagnose ist eine Beendigung der Schwangerschaft indiziert, da eine Radiotherapie das Wachstum dieser entscheidend hemmt. (46) Der Geburtsmodus kann individuell entschieden werden. Bei großen Tumoren, deutlicher Narbenbildung oder folgenden plastischen Rekonstruktionen sollte eine Sectio angestrebt werden. (46,78) Die Patientin des Kollektivs hatte ein mikroinvasives Vulvakarzinom mit dem Stadium IA. Es wurde in der 28. SSW eine weite Exzision mit Entfernung des rechten kleinen Labiums durchgeführt. Es erfolgte keine Chemo oder Radiotherapie. Die Behandlung entspricht den aktuellen Empfehlungen in der Literatur.

Viele Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von Malignomen in der Schwangerschaft deutlich steigt. (79–81) Als ein Grund dafür kann unter anderem das steigende Alter der werdenden Mütter genannt werden. (19,20,22,45) In einer Publikation wird das Risiko für ein Malignom in der Schwangerschaft bei einem Alter von unter 30 Jahren bei 60/100.000 eingeordnet, bei einem maternalen Alter von über 40 Jahren bereits bei 265/100.000. (82) Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit lag das mittlere mütterliche Alter bei Diagnosestellung bei 34,8 Jahren. Das statistische Bundesamt Deutschland gibt an, dass 2020 das Durchschnittsalter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes in acht EU-Ländern über 30 Jahre lag. Führend war Italien mit 31,4 Jahren, gefolgt von Spanien mit 31,2 Jahren. (83) Zu berücksichtigen ist allerdings, dass nur sieben Frauen des Patientenkollektivs der vorliegenden Arbeit Erstgebärende waren. Eine weitere Ursache für die steigende Zahl an Karzinomdiagnosen in der Schwangerschaft ist möglicherweise die verbesserte und vor allem nicht-invasive Diagnostik, welche auch sicher in der Schwangerschaft durchgeführt werden kann. (19,45) Eine zusätzliche Überlegung ist, dass aufgrund einer steigenden Prävalenz von Karzinom-Risikofaktoren die Anzahl an Malignomerkrankungen in der Schwangerschaft zusätzlich steigt. Beispielsweise ist Adipositas ein Risikofaktor für das Mammakarzinom. Hier ist ein deutlicher Trend hin zum Übergewicht unter Frauen verschiedener Altersgruppen in den letzten Jahren zu erkennen. (84)

In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv nur hinsichtlich des unmittelbaren neonatalen Outcomes untersucht, jedoch nicht auf die Langzeitfolgen eingegangen. Leider ist auch hier die bestehende Literatur begrenzt. Es gibt ein paar wenige Studien, die den Zusammenhang zwischen einer Krebsbehandlung, v.a. einer Chemotherapie und dem langfristigen Überleben der Kinder beleuchtet haben. Hier wurde das Augenmerk auf die allgemeine Gesundheit und das Wachstum des Kindes sowie die neurologische Entwicklung, das Verhalten, Herzfunktion und die Hörleistung gelegt. Zwischen den Vergleichs- und der Studienpopulation konnte hinsichtlich des altersentsprechenden Allgemeinzustandes und Wachstums des Kindes kein Unterschied festgestellt werden. (45,53) Die neurologische Entwicklung der Kinder mit pränataler Therapieexposition und Kindern ohne diese unterschied sich nicht signifikant. (53,55,85–87) Die Kinder wurden z.T. bis zum Beginn der Adoleszenz begleitet. (55) Lediglich in einer Publikation wird von einer dezenten Minderung der sprachlichen Intelligenz und des visuospatialen Langzeitgedächtnisses in der Studienpopulation im Vergleich zum Kontrollkollektiv gesprochen. Jedoch lagen die erhobenen Werte immer noch im normalen Referenzbereich. (88) Bei der Interpretation dieser Studien ist zu beachten, dass die Gabe von Chemotherapeutika auch im zweiten und dritten Trimenon die Gefahr der Frühgeburtlichkeit birgt. Die Wahrscheinlichkeit von neurologischen Einschränkungen oder Defiziten ist bei Frühgeborenen deutlich erhöht. (45,53,86) Hier dürfen keine falschen Schlüsse gezogen werden. Beim Vergleich der Herzfunktion wurden in einiger Literatur Auffälligkeiten im Sinne eines erhöhten diastolischen Blutdrucks bei Chemotherapie- bzw. Anthrazyclinexposition (88) oder Veränderungen der kardialen Ejektionsfraktion und anderer diastolischer Parameter beschrieben. Diesen Unterschieden wurde jedoch keine klinische Relevanz beigemessen, da die Werte dennoch im physiologischen Bereich lagen. (45,55,86) Auch von einer dezent erhöhten Herzfrequenz des Studienkollektivs wurde berichtet. (55) Ototoxizität als Nebenwirkung von Platin-basierten Chemotherapien ist bekannt. In einer Studie konnte zwar in ein paar Fällen eine Einschränkung bzw. ein Verlust der Hörfähigkeit bei Kindern zwischen 6 und 18 Jahren nachgewiesen werden (88), jedoch wurden durchgemachte Infektionen, die Einnahme von Aminoglykosiden oder auch anderweitig bedingte neurologische Entwicklungsprobleme als mögliche Störfaktoren identifiziert. (55) Aus diesem Grund wird statt Cisplatin der Einsatz von Carboplatin empfohlen (45,55,88) bei gleichen onkologischem Potential und niedriger Toxizität. (45) In einer Studie wird außerdem berichtet, dass für Kinder der Studienpopulation ein dreimal höheres Risiko besteht, eine Brille tragen zu müssen. (88) Hinsichtlich des Einflusses auf das Verhalten der

Kinder ist sich die Literatur uneinig. Signifikante Unterschiede im Verhalten im Sinne von Internalisieren (depressive oder ängstliche Symptome, sowie Introvertiertheit), Externalisieren (aggressives oder asoziales Verhalten) oder eine Kombination aus beiden Verhaltensauffälligkeiten bei Kinder mit und ohne pränataler Chemotherapie-Exposition werden von manchen Studien bestätigt (86), von manchen Publikationen verneint (85). Das Risiko für Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Chemotherapie erhielten, sekundär ein Malignom oder Infertilität zu entwickeln, wurde in einer Studie evaluiert. Hierbei konnte bei keinem der 84 Kinder innerhalb eines Beobachtungszeitraums von über 18 Jahren eines der Erkrankungen nachgewiesen werden. (55)

In der Mehrheit der Publikationen über neonatales und langfristiges, kindliches Outcome nach Krebstherapie in utero wird mehr Forschung in diesem Themenbereich gefordert, da eine zu geringe Datenlage diesbezüglich besteht. (45,46,88,89)

In einer Publikation von INCIP wurden die Veränderungen in der onkologischen und geburtshilflichen Therapie betroffener Patientinnen in einem Diagramm verdeutlicht. Über die letzten 20 Jahre hat der Einsatz von Chemotherapeutika während der Schwangerschaft deutlich zugenommen, einhergehend mit einer Abnahme der nicht behandelten Patientenfälle. Die Anzahl der durchgeführten operativen Behandlungsmaßnahmen blieb in etwa konstant. Die Rate der Lebendgeburten konnte einen leichten Zuwachs verzeichnen, wohingegen die Anzahl der Frühgeburten etwas abnahm. Die Häufigkeit von Totgeburten und Fehlgeburten nahm ab. (58) Diese Grafik veranschaulicht sehr schön wie ein Wandel von Behandlungsschemata möglich ist, sofern mehr Wissen durch gesammelte und ausgewertete Daten vorhanden ist. Eine Generierung von mehr Studienergebnissen würde somit einerseits zu einer größeren Sicherheit für Mutter und Fetus während der Therapie führen (55) und andererseits auch zu einer optimaleren Behandlung, da besseres Informed-Decision-Making möglich würde. (45) Im Umkehrschluss bedeutet dies auch, dass bei fehlender oder geringer Datenlage möglicherweise Patientinnen grundlos eine bestehende Schwangerschaft beenden oder keine adäquate und zeitige Behandlung während der Gravidität erhalten würden, welche eigentlich notwendig und möglich wäre. (45,89) Konkret werden Longitudinalstudien mit angemessener Größe der Studienpopulation und regelmäßigen Follow-Ups benötigt, welche auch über das Kindesalter hinausgehen. (89)

In einem weiteren Schritt könnte das neu gewonnene Wissen auch dazu genutzt werden, bestehende Guidelines zur Behandlung von schwangeren Patientinnen mit einer Malignomerkrankung zu aktualisieren und v.a. einheitliche Leitlinien für die

Langzeitüberwachung von Kindern mit pränataler Exposition zu formulieren. (87) Denn derzeit gibt es kein etabliertes routinemäßiges Nachsorgeschema für diese Kinder.(14,87) Regelmäßige Follow-Ups sind meist nur im Rahmen von Studien oder Forschungsprojekten möglich bzw. vorgesehen. (14)

Solche sind z.B. das multizentrische „Cancer and Pregnancy Registry“, das von Dr. Elyce Cardonick an der „Cooper Medical School at Rowan University“ ins Leben gerufen wurde (90), und INCIP – das „International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy“ (91) von Prof. Dr. Frédéric Amant. Beide haben sich zur Aufgabe gemacht, eine Database zu schaffen hinsichtlich des maternalen, neonatalen und v.a. auch langfristigen kindlichen Outcomes nach der Diagnose eines Malignoms in der Schwangerschaft und dessen Therapie. Dies macht auch Sinn, da aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung eine zentrale Datenbank der einzige Weg ist, um eine ausreichende Fallzahl zur Beobachtung und Interpretation zu erreichen.

Die im Rahmen dieser Abschlussarbeit durchgeführte retrospektive Datenerhebung weist sowohl Stärken als auch Schwächen auf. Die Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz ist ein Tertiärzentrum. Komplexe Krankheitsfälle wie eine Malignomerkrankung in der Schwangerschaft werden normalerweise an solche Häuser verwiesen. Der Einschluss von möglichst vielen Patientinnen dieser seltenen Konstellation aus Schwangerschaft und Krebserkrankung konnte so gewährleistet werden. Allerdings sind die Fallzahlen aufgrund der Rarität dieser Erkrankungen nur gering und somit die Aussagekraft eingeschränkt.

Hervorzuheben ist die Wichtigkeit dieser retrospektiven Aufarbeitung der in Graz behandelten Patientinnen, da es in Österreich keine zentrale Datenbank für solche Fälle gibt und jede Ansammlung weitere wichtige Daten zur Therapieentscheidung zukünftiger Patientinnen liefert.

Aufgrund der Problematik der geringen Literatur und Datenlage und der gleichzeitigen Brisanz dieses Themas wäre es wichtig, auf diesem Feld noch mehr Forschung zu betreiben und mehr Studien vor allem mit größeren Patientenkollektiven durchzuführen.

Literaturverzeichnis

1. Faller A, Schünke M, Schünke G. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion ; [4 Poster mit Übersichten ; Skelett, Gefäße, Nerven, Muskeln]. 16., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 752 S.
2. Definition Trimenon - AMBOSS [Internet]. AMBOSS. 2021 [zitiert 19. Juni 2021]. Verfügbar unter: <https://next.amboss.com/de/search/trimenon?q=trimenon&v=overview>
3. Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfleiderer A, Breckwoldt M, Gätje R, Martius G, Herausgeber. Gynäkologie und Geburtshilfe: 361 Abbildungen 117 Tabellen. 5., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Stuttgart ;New York: Georg Thieme Verlag; 2008. 543 S.
4. Morton A, Teasdale S. Physiological changes in pregnancy and their influence on the endocrine investigation. Clin Endocrinol (Oxf). November 2021;cen.14624.
5. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Dezember 2013;27(6):791–802.
6. Kepley JM, Bates K, Mohiuddin SS. Physiology, Maternal Changes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 27. November 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/>
7. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe: mit Filmen zu Spontangeburt und sectio online ; + campus.thieme.de. 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. 732 S. (Duale Reihe).
8. Meyer-Wübbold, Hellwig, Fischer, Geurtsen, Günay. Zahnärztliche Diagnostik und Therapie schwangerer Patientinnen. 16. März 2020;110(Nr. 6).
9. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. Adv Exp Med Biol. 2020;1252:3–7.
10. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. Cancer Treat Rev. Juni 2008;34(4):302–12.
11. Tyler KH. Physiological skin changes during pregnancy. Clin Obstet Gynecol. März 2015;58(1):119–24.
12. Eastwood-Wilshere N, Turner J, Oliveira N, Morton A. Cancer in Pregnancy. Asia Pac J Clin Oncol. Dezember 2019;15(6):296–308.
13. Metcalfe A, Cairncross ZF, Friedenreich CM, Ray JG, Nelson G, Fell DB, u. a. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces: A Population-Based Study. Int J Environ Res Public Health. 17. März 2021;18(6):3100.

14. Van Calsteren K, Amant F. Cancer during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Mai 2014;93(5):443–6.
15. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, Scarfone G, Buonomo B, Peccatori FA, u. a. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers.* 26. Mai 2020;12(6):1356.
16. Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: A comprehensive review. *Surg Oncol.* Dezember 2011;20(4):e175–85.
17. Ji YI, Kim KT. Gynecologic malignancy in pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56(5):289.
18. McCormick A, Peterson E. Cancer in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Juni 2018;45(2):187–200.
19. for the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP), Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, u. a. Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. *Curr Oncol Rep.* Februar 2020;22(2):17.
20. Allen K. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* Oktober 2020;30(10):303–8.
21. de Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Mai 2016;33:19–32.
22. Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* Oktober 2018;143:137–42.
23. Knight M. MBRRACE-UK Update: Key messages from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Death and Morbidity 2018. *Obstet Gynaecol.* Januar 2019;21(1):69–71.
24. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verhecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Juli 2015;29(5):741–53.
25. Kal HB, Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* Mai 2005;6(5):328–33.
26. Kumar R, De Jesus O. Radiation Effects On The Fetus. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 19. Februar 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564358/>
27. Eastwood K, Mohan AR. Imaging in pregnancy. *Obstet Gynaecol.* Oktober 2019;21(4):255–62.

28. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* Oktober 2017;130(4):e210–6.
29. Yoon I, Slesinger TL. Radiation Exposure In Pregnancy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 21. Februar 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551690/>
30. Kodzwa R. ACR Manual on Contrast Media: 2018 Updates. *Radiol Technol.* September 2019;91(1):97–100.
31. American College of Radiology, Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media [Internet]. 2015 [zitiert 6. Dezember 2021]. Verfügbar unter: http://www.acr.org/~link.aspx?_id=29C40D1FE0EC4E5EAB6861BD213793E5&_z=z
32. Mattsson S, Leide-Svegborn S, Andersson M. X-RAY AND MOLECULAR IMAGING DURING PREGNANCY AND BREASTFEEDING—WHEN SHOULD WE BE WORRIED? *Radiat Prot Dosimetry.* 12. Oktober 2021;195(3–4):339–48.
33. Zanotti-Fregonara P, Hindie E. Performing nuclear medicine examinations in pregnant women. *Phys Med.* November 2017;43:159–64.
34. Zanotti-Fregonara P, Laforest R, Wallis JW. Fetal Radiation Dose from 18F-FDG in Pregnant Patients Imaged with PET, PET/CT, and PET/MR. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* August 2015;56(8):1218–22.
35. Abramowicz JS. Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Semin Perinatol.* Oktober 2013;37(5):295–300.
36. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, u. a. Pregnancy- and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* Mai 2003;22(5):491–7; quiz 498–9.
37. Reyes E, Xercavins N, Saura C, Espinosa-Bravo M, Gil-Moreno A, Cordoba O. Breast cancer during pregnancy: matched study of diagnostic approach, tumor characteristics, and prognostic factors. *Tumori.* Oktober 2020;106(5):378–87.
38. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology.* April 2006;239(1):52–60.
39. Lum M, Tsiouris AJ. MRI safety considerations during pregnancy. *Clin Imaging.* Juni 2020;62:69–75.
40. Bulas D, Egloff A. Benefits and risks of MRI in pregnancy. *Semin Perinatol.* Oktober 2013;37(5):301–4.
41. Radiological Society of North America. RSNA Statement on Safety of the

- Developing Fetus in Medical Imaging During Pregnancy Reviewed: 4/3/2018 [Internet]. 2018 [zitiert 14. Dezember 2021]. Verfügbar unter: https://www.rsna.org/uploadedfiles/rsna/content/role_based_pages/media/rsna-imaging-during-pregnancy-statement.pdf
42. Strizek B, Jani JC, Mucyo E, De Keyzer F, Pauwels I, Ziane S, u. a. Safety of MR Imaging at 1.5 T in Fetuses: A Retrospective Case-Control Study of Birth Weights and the Effects of Acoustic Noise. *Radiology*. Mai 2015;275(2):530–7.
 43. American College of Radiology, ACR Committee on MR Safety. ACR Manual on MR Safety. 2020;(Version 1.0):56.
 44. American College of Radiology. American College of Radiology. Practice parameter for performing and interpreting magnetic resonance imaging (MRI) [Internet]. 2017 [zitiert 15. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MR-Perf-Interpret.pdf>
 45. Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Lok C, Amant F. Effects of cancer treatment during pregnancy on fetal and child development. *Lancet Child Adolesc Health*. Dezember 2017;1(4):302–10.
 46. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, u. a. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol*. Oktober 2019;30(10):1601–12.
 47. Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Trinconi AF, u. a. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019;10(1):28–34.
 48. Shigemi D, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Safety of Laparoscopic Surgery for Benign Diseases during Pregnancy: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. März 2019;26(3):501–6.
 49. Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *The Oncologist*. 1. November 2011;16(11):1547–51.
 50. Ferrari F, Faccio F, Peccatori F, Pravettoni G. Psychological issues and construction of the mother-child relationship in women with cancer during pregnancy: a perspective on current and future directions. *BMC Psychol*. Dezember 2018;6(1):10.
 51. Vandenbroucke T, Han SN, Van Calsteren K, Wilderjans TF, Van den Bergh BRH, Claes L, u. a. Psychological distress and cognitive coping in pregnant women diagnosed with cancer and their partners: Cancer during pregnancy: distress and coping. *Psychooncology*. August 2017;26(8):1215–21.
 52. Shim MH, Mok CW, Chang KHJ, Sung JH, Choi SJ, Oh S young, u. a. Clinical

characteristics and outcome of cancer diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(1):1.

53. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, u. a. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med.* 5. November 2015;373(19):1824–34.
54. Barrois M, Anselem O, Pierga JY, Goldwasser F, Bouscary D, Alessandrini V, u. a. Cancer during pregnancy: Factors associated with termination of pregnancy and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Juni 2021;261:110–5.
55. Maggen C, van Gerwen M, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. *Int J Gynecol Cancer.* Februar 2019;29(2):404–16.
56. Greiber IK, Viuff JH, Mellekjær L, Hjortshøj CS, Lidegaard Ø, Storgaard L, u. a. Cancer in pregnancy and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: A nationwide cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* August 2022;129(9):1492–502.
57. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, u. a. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes. *J Clin Oncol.* 1. Februar 2010;28(4):683–9.
58. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, u. a. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol.* März 2018;19(3):337–46.
59. Esposito G, Franchi M, Dalmartello M, Scarfone G, Negri E, Parazzini F, u. a. Obstetric and neonatal outcomes in women with pregnancy associated cancer: a population-based study in Lombardy, Northern Italy. *BMC Pregnancy Childbirth.* Dezember 2021;21(1):31.
60. Wolters V, Heimovaara J, Maggen C, Cardonick E, Boere I, Lenaerts L, u. a. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* März 2021;31(3):314–22.
61. Momen NC, Arendt LH, Ernst A, Olsen J, Li J, Gissler M, u. a. Pregnancy-associated cancers and birth outcomes in children: a Danish and Swedish population-based register study. *BMJ Open.* Dezember 2018;8(12):e022946.
62. Freret TS, Exman P, Mayer EL, Little SE, Economy KE. Birthweight and Chemotherapy Exposure in Women Diagnosed with Breast Cancer during Pregnancy. *Am J Perinatol.* April 2022;39(05):554–61.

63. Abdel-Hady ES, Hemida RAH, Gamal A, El-Zafarany M, Toson E, El-Bayoumi MA. Cancer during pregnancy: perinatal outcome after in utero exposure to chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet*. August 2012;286(2):283–6.
64. Garofalo S, Degennaro VA, Salvi S, De Carolis MP, Capelli G, Ferrazzani S, u. a. Perinatal outcome in pregnant women with cancer: are there any effects of chemotherapy? *Eur J Cancer Care (Engl)*. November 2017;26(6):e12564.
65. Pruthi S, Haakenson C, Brost BC, Bryant K, Reid JM, Singh R, u. a. Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer—implications for use in pregnancy. *Am J Surg*. Januar 2011;201(1):70–5.
66. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, u. a. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Januar 2010;37(1):78–83.
67. Balaya V, Bonsang-Kitzis H, Ngo C, Delomenie M, Gosset M, Mimouni M, u. a. What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. Mai 2018;47(5):205–7.
68. On behalf of the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy, Han SN, Amant F, Cardonick EH, Loibl S, Peccatori FA, u. a. Axillary staging for breast cancer during pregnancy: feasibility and safety of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*. April 2018;168(2):551–7.
69. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms - Langversion 4.4 [Internet]. AWMF online; 2021 [zitiert 19. September 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf
70. Dr Julie Howle — Author, Cancer Council Australia Melanoma Guidelines Working Party — Co-author. Optimal management of pregnant women with melanoma [Internet]. Cancer Council Australia. [zitiert 9. Juni 2021]. Verfügbar unter: https://wiki.cancer.org.au/australia/Clinical_question:What_is_the_optimal_management_for_pregnant_women_with_melanoma%3F#Treatment_options_during_pregnancy
71. Schneider LA. [Treatment of melanoma during pregnancy]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. Februar 2017;68(2):103–10.
72. Carter TJ, George C, Harwood C, Nathan P. Melanoma in pregnancy: Diagnosis and management in early-stage and advanced disease. *Eur J Cancer*. Mai 2022;166:240–53.
73. Crisan D, Treiber N, Kull T, Widschwendter P, Adolph O, Schneider LA. Surgical treatment of melanoma in pregnancy: a practical guideline. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc*

Dermatol JDDG. Juni 2016;14(6):585–93.

74. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten - Langversion 3.1 [Internet]. AWMF online; 2022 [zitiert 3. Juni 2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029OL1_S3_Hodgkin-Lymphom_Erwachsene_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2022-03.pdf
75. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom - Langversion 2.2 [Internet]. AWMF online; 2022 [zitiert 3. Juni 2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OL1_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf
76. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, u. a. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. März 2017;27(3):315–89.
77. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, u. a. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI MEDICAL GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF THYROID NODULES--2016 UPDATE. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. Mai 2016;22(5):622–39.
78. Palicelli A, Giaccherini L, Zanelli M, Bonasoni MP, Gelli MC, Bisagni A, u. a. How Can We Treat Vulvar Carcinoma in Pregnancy? A Systematic Review of the Literature. *Cancers*. 17. Februar 2021;13(4):836.
79. Lee Y, Roberts C, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, u. a. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Dezember 2012;119(13):1572–82.
80. Knabben L, Mueller MD. Breast cancer and pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig* [Internet]. 26. Oktober 2017 [zitiert 22. September 2022];32(1). Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2017-0026/html>
81. Eibye S, Kjær SK, Mellemkjær L. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Denmark, 1977–2006: *Obstet Gynecol*. September 2013;122(3):608–17.
82. Parazzini F, Franchi M, Tavani A, Negri E, Peccatori FA. Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*. März 2017;27(3):613–9.
83. Destatis, Statistisches Bundesamt Deutschland. Europa in Zahlen - Das erste Kind

- kommt immer später, sinkende Geburtenziffern [Internet]. Destatis, Statistisches Bundesamt Deutschland. 2022 [zitiert 22. September 2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/Bevoelkerung-Arbeit-Soziales/Bevoelkerung/Alter-bei-Geburt.html>
84. Eurostat-Datenbank. Eurostat - BMI nach Alter und Geschlecht in der Europäischen Union 2014 und 2019 [Internet]. [zitiert 22. September 2022]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/HLTH_EHIS_BM1E__custom_1239277/bookmark/table?lang=de&bookmarkId=9788b851-2313-410c-9a8a-5a03c0f068e9
85. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol*. Mai 2015;212(5):658.e1-658.e8.
86. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, u. a. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol*. März 2012;13(3):256–64.
87. Korakiti AM, Zografos E, van Gerwen M, Amant F, Dimopoulos MA, Zagouri F. Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Children after in Utero Exposure to Chemotherapy. *Cancers*. 3. Dezember 2020;12(12):3623.
88. Vandenbroucke T, Verheecke M, van Gerwen M, Van Calsteren K, Halaska MJ, Fumagalli M, u. a. Child development at 6 years after maternal cancer diagnosis and treatment during pregnancy. *Eur J Cancer*. Oktober 2020;138:57–67.
89. Backes CH, Moorehead PA, Nelin LD. Cancer in pregnancy: fetal and neonatal outcomes. *Clin Obstet Gynecol*. Dezember 2011;54(4):574–90.
90. Elyce Cardonick, MD. Cancer and Pregnancy Registry [Internet]. Cancer and Pregnancy Registry. [zitiert 23. September 2022]. Verfügbar unter: <https://cancerandpregnancy.com>
91. Prof. Dr Frédéric Amant. INCIP - International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy [Internet]. [zitiert 23. September 2022]. Verfügbar unter: <https://esgo.org/network/incip/>, <https://www.cancerinpregnancy.org>