

Diplomarbeit

Schwanger trotz Krebs?

eingereicht von

Stefanie Geier

Mat.Nr.: 0450746

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass. Dr. Daniela Ulrich

Ao.Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru

Graz, Datum

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am

Unterschrift

Vorwort

Das Zusammentreffen von einer Schwangerschaft und einer Krebserkrankung ist ein besonders seltenes Ereignis.

Allerdings ist dieses Thema doch von großer Bedeutung da heutzutage, die Entscheidung, Kinder zu bekommen, immer mehr in spätere Lebensphasen verschoben wird. Da mit steigendem Alter auch das Risiko, an Krebs zu erkranken, ansteigt, steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass Krebserkrankung und Schwangerschaft zusammentreffen.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Ass. Dr. Daniela Ulrich und Ao. Univ.-Prof. Edgar Petru für die ausgezeichnete Betreuung dieser Diplomarbeit bedanken.

Ohne ihre tatkräftige Unterstützung wäre diese Arbeit wohl nie in dieser Form zustandegekommen.

Ebenso bin ich dankbar dafür, im Rahmen dieser Diplomarbeit gleich 2 Themen behandeln zu können, die mir schon immer ganz besonders am Herzen gelegen sind. Die Onkologie und die Gynäkologie / Geburtshilfe.

Weiters möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines ganzen Studiums unterstützt haben und mir immer den Rücken freigehalten haben, um mich voll und ganz auf mein Studium konzentrieren zu können.

Mein Dank gilt auch Florian Krenn, meinen Freund, der immer für mich da war und meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Zusammenfassung

Hintergrund / Ziele

Da die Familienplanung heutzutage immer öfter in spätere Lebensabschnitte verschoben wird, steigt auch das Risiko, mit steigendem Alter an einem Malignom zu erkranken. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde untersucht, inwiefern sich eine Krebserkrankung und deren Therapie in der Anamnese bzw. die Diagnose einer Krebserkrankung in der Schwangerschaft auf den Schwangerschaftsverlauf sowie die neonatalen Parameter auswirken.

Methoden

Die benötigten Patientinnendaten wurden aus Medocs®, PIA® und dem Archiv der Univ.-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz erhoben und anonymisiert in eine Datenbank eingetragen. Die Daten aller Patientinnen mit einem invasiven Karzinom wurden retrospektiv ab dem Jahr 2002 bis zum Jahr 2010 erhoben und zur besseren Vergleichbarkeit in Gruppen zusammengefasst.

Ergebnisse

Aus 20 beobachteten Schwangerschaften wurden 18 Kinder geboren.

In einem Fall trat eine Tubargravidität auf und in einem zweiten Fall wurde aufgrund des ausgeprägten onkologischen Befundes die Indikation zur Interruptio gestellt.

Bei keinem der 18 Neugeborenen wurden Auffälligkeiten festgestellt.

78% der Entbindungen erfolgten mittels Sectio, 22% vaginal.

Die Schwangerschaftsdauer war bei den Patientinnen, die in der Schwangerschaft die Karzinomdiagnose aufwiesen, kürzer im Vergleich zu den Patientinnen, die die Diagnose und konsekutive Therapie einer Krebserkrankung bereits hinter sich hatten.

Diskussion

Die Ergebnisse sind positiv zu betrachten, da bei den Neugeborenen keine Auffälligkeiten gefunden wurden. Allerdings zeigt sich, dass Frauen, die eine Krebserkrankung in der Anamnese haben oder während der Schwangerschaft diagnostiziert bekommen, ein höheres Risiko aufweisen mittels Sectio entbunden zu werden. Ebenso besteht ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt.

Abstract

Background / Aims

Nowadays, there is a trend towards postponing childbearing. Since the incidence of malignant tumors increases with age, there is a higher probability of suffering from a carcinoma before or during pregnancy. The aim of this thesis was to investigate whether and how malignant tumors affect pregnancy and neonatal outcome.

Methods

Data were collected from Medocs®, PIA® as well as from the Archives of the University-Hospital at the Department of Gynaecology and Obstetrics in Graz and then entered anonymized in a database and analyzed. Data were pooled in groups to make the results comparable. Between 2002 and 2010, we observed 20 patients with the history of an invasive cancer who delivered or were diagnosed to have cancer during pregnancy.

Results

Among 20 analyzed pregnancies, 18 children were born. One patient had an ectopic pregnancy, and in a second case the pregnancy was terminated early due to progressive cancer. No abnormalities were found in the 18 newborns. In 78% of all births, a cesarean section was performed. Duration of pregnancy was shorter in patients who had their cancer diagnosed in their pregnancy as compared to those patients with a history of cancer.

Discussion

Obstetric and neonatal outcome was generally positive since no abnormalities were found in the newborns. However, women with a history of cancer and those in which cancer had been diagnosed during their pregnancy have a higher risk of cesarean section and also for preterm delivery.

Inhalt

Vorwort.....	i
Danksagung.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Glossar und Abkürzungen.....	viii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	x
1. Einleitung.....	1
1.1. Malignome vor der Schwangerschaft.....	1
1.2. Malignome in der Schwangerschaft.....	2
1.3. Mammakarzinom.....	3
1.3.1. Carcinoma in situ.....	4
1.3.2. Invasives Mammakarzinom.....	5
1.3.3. Therapie des Mammakarzinoms.....	7
1.4. Sarkome.....	9
1.5. Zervixkarzinom.....	10
1.5. Maligne Lymphome.....	11
1.6. Tumoren des Ovars und der Tuba uterina.....	14
1.6.1. Ovarialtumoren.....	14
1.6.2. Tumoren der Tuba uterina.....	17
1.7. Neonatale Parameter.....	18
1.7.1. APGAR.....	18
1.7.2. Nabelarterien und Nabelvenen pH.....	19
1.8. Präeklampsie.....	20
2. Methoden.....	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Gruppe A: Mammakarzinom.....	23
3.2. Gruppe B : Sarkome.....	27
3.3. Gruppe C : Zervixkarzinom.....	29

3.4. Gruppe D : Maligne Lymphome	31
3.5. Gruppe E: Tumoren von Ovar und Tuba uterina	33
3.6. Gruppe F: Gehirntumore	35
3.7. Gruppe G: Magen-, Lungen-, und Schilddrüsentumore	37
4. Ergebnisse in globaler Betrachtung.....	40
5. Diskussion	46
6. Literaturverzeichnis	49

Glossar und Abkürzungen

Mb.	Morbus
CIS	Carcinoma in situ
DCIS	ductales carcinoma in situ
LCIS	lobuläres carcinoma in situ
TDLE	terminale ductulo-lobuläre Einheit
GIST	gastro-intestinaler Stromatumor
CIN	cervicale intraepitheliale Neoplasie
NHL	non-Hodgkin Lymphom
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
ZNS	Zentralnervöses System
WHO	World Health Organization
TNM	Tumorklassifikation : T: Tumorausdehnung; N: Lymphknotenstatus, M: Fernmetastasierung
SSW	Schwangerschaftswochen
BRCA1	breast cancer1, Tumorsuppressorgen
St.p.	status post
Z.n.	Zustand nach
bzw.	beziehungsweise
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
PAP	Klassifikation bei Zervikaldiagnostik, nach Papanicolaou
SUA	singuläre Umbilikalarterie
IVF	in-vitro-Fertilisation
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
Dg.	Diagnose
SS	Schwangerschaft
RR	Blutdruckmessung nach Riva Rocci

Abbildungsverzeichnis

Abb.1) Häufigkeit von Malignom-Diagnosen vor bzw. während der Schwangerschaft

Abb.2) Häufigkeit der Tumorentitäten der 20 Frauen, bei denen eine Schwangerschaft beobachtet worden ist

Abb.3) Schwangerschaftsdauer bei den 18 Patientinnen mit einer Schwangerschaft nach Krebs oder der Krebsdiagnose während der Schwangerschaft

Abb.4) Schwangerschaftsdauer bei Malignom-Diagnose vor der Schwangerschaft

Abb.5) Schwangerschaftsdauer bei Malignom-Diagnose während der Schwangerschaft

Abb.6) Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi bei den Patientinnen mit oder nach Krebs

Abb.7) Aufschlüsselung der Geburtsmodi bei den Patientinnen mit oder nach Krebs

Tabellenverzeichnis

Tab.1) Entwicklung des durchschnittlichen Lebensalters zum Zeitpunkt der Geburt von 1991-2009 in Österreich; aus „Lebendgeburtenfolge“;

http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html

Tab.2) Tumortypen bei Frauen und deren Häufigkeit in der Schwangerschaft, aus Pavlidis N., Coexistence of Pregnancy and Malignancy, The Oncologist 2002; 7:279-287

Tab.3) Erstmanifestation von Metastasen des Mammakarzinoms, aus Stauber M., Weyerstahl T., Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, S376, C-1.19, 3. Auflage 2007, Thieme Verlag Stuttgart

Tab.4) WHO-Einteilung der Non Hodgkin Lymphome, aus Herold G., et al., Innere Medizin, S.65, 2008, Köln

Tab.5) Häufigkeit und histologische Klassifikation der Ovarialmalignome aus Böcker W., Denk H., Heitz Ph., Moch H., Pathologie, S.933 Tab. 39.2, 4. Auflage 2008, Elsevier

Tab.6) Bestimmung des APGAR Werts aus Kerbl R., Kurz R., Roos R., Wessel L., Checkliste Pädiatrie, S.236 Tab.13.1, 3. Auflage 2007, Thieme Verlag Stuttgart

1. Einleitung

1.1. Malignome vor der Schwangerschaft

Das Risiko, eine maligne Neoplasie zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter an. Dies zeigt sich in den altersspezifischen Inzidenzraten aller malignen Neoplasien ¹.

Im Zeitraum von 2005-2007 erkrankten in der Altersgruppe der 35-44-jährigen Frauen 165 (pro 100.000 gleichen Alters und Geschlechts) an einer malignen Neoplasie, allerdings nur 100 Männer in der gleichen Altersgruppe ¹.

In der Altersgruppe der 25-55-Jährigen haben Frauen ein höheres Risiko, eine maligne Neoplasie zu entwickeln, während im höheren Lebensalter das Risiko bei Männern höher ist als bei Frauen. Begründet werden kann dies unter anderem durch die häufigen geschlechtsspezifischen Malignome, das Mammakarzinom und das Prostatakarzinom ¹.

Das Mammakarzinom kann bereits in sehr jungen Jahren auftreten, das Prostatakarzinom wird am häufigsten ab dem Alter von 65 Jahren diagnostiziert. Die mit Abstand häufigste Lokalisation für einen malignen Tumor bei der Frau ist die Brust, gefolgt von Darm, Gebärmutter, Lunge, Schilddrüse und den Eierstöcken ¹.

Da die Familienplanung heute häufiger auf später verschoben wird, ergibt sich die wichtige Frage, wie häufig Malignome auftreten, bevor eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, da immer mehr Frauen erst zu einem späteren Zeitpunkt im Leben Kinder bekommen.

Die Statistik der natürlichen Bevölkerungsbewegung der Statistik Austria zeigt, dass das durchschnittliche Alter der Frau bei der Geburt des ersten Kindes im Zeitraum von 1991 bis 2009 deutlich angestiegen ist ². Im Jahr 1991 lag das durchschnittliche Alter bei der Geburt des ersten Kindes noch bei 25,1 Jahren. Im Jahr 2009 wurde das durchschnittliche Alter bei Geburt des ersten Kindes mit 28,2 Jahren angegeben (Tabelle 1) ².

Jahr	Lebendgeburtenfolge													
	Durchschnittliches Gebäralter ¹⁾							Durchschnittliches Fertilitätsalter ²⁾						
	insgesamt	1. Kind	2. Kind	3. Kind	4. Kind	5. Kind	6. u. weit. Kind	insgesamt	1. Kind	2. Kind	3. Kind	4. Kind	5. Kind	6. u. weit. Kind
1991	27,2	25,1	27,8	30,3	32,2	33,9	35,8	27,2	25,0	27,9	30,6	32,7	34,3	36,3
1992	27,3	25,3	27,9	30,4	32,4	33,9	35,7	27,3	25,0	27,9	30,6	32,8	34,3	36,2
1993	27,5	25,5	28,0	30,5	32,4	33,9	35,8	27,3	25,1	27,9	30,7	32,7	34,3	36,2
1994	27,8	25,9	28,2	30,7	32,5	33,8	35,7	27,5	25,4	28,1	30,8	32,7	34,2	36,1
1995	28,0	26,2	28,5	30,8	32,7	34,1	35,9	27,7	25,7	28,2	30,8	32,9	34,4	36,3
1996	28,3	26,5	28,7	31,0	32,8	34,0	35,6	27,8	25,9	28,3	30,9	32,9	34,2	36,0
1997	28,5	26,7	29,0	31,3	33,1	34,4	36,2	27,9	26,0	28,5	31,1	33,2	34,5	36,5
1998	28,7	26,9	29,1	31,3	33,0	34,6	36,1	28,0	26,2	28,6	31,0	32,9	34,6	36,3
1999	28,9	27,0	29,4	31,5	33,2	34,9	35,9	28,2	26,3	28,8	31,1	33,0	34,9	36,0
2000	28,9	27,1	29,5	31,7	33,3	34,8	36,0	28,2	26,4	28,9	31,2	33,0	34,6	36,0
2001	29,1	27,2	29,8	31,9	33,4	34,6	36,6	28,4	26,5	29,2	31,4	33,0	34,3	36,5
2002	29,3	27,4	29,9	32,0	33,5	34,7	36,1	28,6	26,8	29,3	31,4	33,0	34,3	35,9
2003	29,4	27,5	30,1	32,3	33,8	34,8	36,5	28,8	26,9	29,5	31,7	33,2	34,4	36,2
2004	29,5	27,6	30,1	32,2	33,7	35,1	36,4	28,8	27,0	29,6	31,6	33,2	34,6	36,1
2005	29,6	27,7	30,3	32,2	33,8	34,9	36,7	29,0	27,3	29,8	31,7	33,2	34,4	36,2
2006	29,7	27,9	30,4	32,3	33,8	35,2	36,7	29,2	27,5	29,9	31,8	33,3	34,7	36,3
2007	29,8	28,0	30,4	32,5	34,0	34,8	36,4	29,4	27,7	30,0	32,1	33,5	34,3	36,0
2008	29,9	28,1	30,5	32,6	34,0	35,0	36,9	29,5	27,8	30,2	32,2	33,5	34,5	36,5
2009	30,0	28,2	30,7	32,5	33,9	35,0	36,7	29,7	28,0	30,5	32,2	33,5	34,6	36,2

Tab. 1: Entwicklung des durchschnittlichen Lebensalters zum Zeitpunkt der Geburt von 1991 bis 2009 in Österreich
(aus http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html , „Lebendgeburtenfolge“)

1.2. Malignome in der Schwangerschaft

Aufgrund des höheren Alters bei Erstgebärenden steigt das Risiko, vor der ersten Schwangerschaft an einer malignen Neoplasie zu erkranken beziehungsweise, dass eine bereits bestehende Schwangerschaft durch einen malignen Tumor kompliziert wird.

Die Tumoren, die am häufigsten in der Schwangerschaft auftreten, sind Mammakarzinome, Zervixkarzinome, Morbus Hodgkin-Erkrankungen, Maligne Melanome, Leukämien, Ovarialkarzinome und kolorektale Karzinome ³.

Insgesamt sind maligne Tumoren in der Schwangerschaft sehr selten. Etwa eine von 1.000 Schwangerschaften wird durch einen Tumor kompliziert ³.

Die Inzidenz des Mammakarzinoms in der Schwangerschaft liegt bei 1:3.000-10.000, die des Zervixkarzinoms bei 1,2:10.000 (Tabelle 2) ³.

Tumortypen	Inzidenz
Mammakarzinom	1:3.000-10.000
Zervixkarzinom	1,2:10.000
Mb. Hodgkin	1:1.000-6.000
Malignes Melanom	2,6:1.000
Leukämie	1:7.5000-100.000
Ovarialkarzinom	1:10.000-100.000
Colorectalkarzinom	1:13.000

Tab.2: Tumortypen bei Frauen und deren Häufigkeiten in der Schwangerschaft (aus Pavlidis N., Coexistence of Pregnancy and Malignancy, The Oncologist 2002; 7:279-287)

Ein Mammakarzinom in der Schwangerschaft ist mit einem Auftreten von 1:3.000 bis 10.000 zwar nicht sehr häufig, es liegt jedoch ein 2,5-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu nicht schwangeren Patientinnen vor, dass bei Diagnosestellung bereits Metastasen vorliegen. Im Durchschnitt vergehen 5 Monate zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Beginn einer Therapie⁷. Dies ist darauf zurückzuführen, dass während einer Schwangerschaft die Mammæ an Größe zunehmen und kleine Knoten schwieriger detektiert werden können. Außerdem können Knoten in den Mammæ auf schwangerschaftsbedingte Veränderungen zurückgeführt werden⁷.

1.3. Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist ein maligner epithelialer Tumor, der von den Milchgängen oder von den Drüsenläppchen ausgeht⁴.

Dieser Tumor stellt die häufigste maligne Erkrankung der Frau dar und ist in der westlichen Welt die häufigste Todesursache in der Gruppe der 35-55-jährigen Frauen⁴. Laut dem Krebsinzidenz- und Krebsmortalitätsbericht für das Jahr 2010 der Statistik Austria traten pro 100.000 Einwohnerinnen in Österreich 66 neue Brustkrebsfälle auf. Von diesen 100.000 Einwohnerinnen verstarben 18 an Brustkrebs. Die Inzidenz des Mammakarzinoms stieg im Zeitraum von 1997 bis 2001 von jährlich 4.900 auf 5.000, danach konnte man einen Rückgang in der

Inzidenz auf 4.600 bis zum Jahr 2007 beobachten. In einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum von 1997 bis 2007 sanken die Todesfälle von 1.700 auf 1.500 ¹.

Im Jahresdurchschnitt von 2005-2007 entfielen 99% aller Brustkrebsfälle auf Karzinome, wobei die invasiv-ductalen Mammakarzinome mit 67% die größte Gruppe der Karzinome darstellten. Die restlichen 1% unterteilen sich in Sarkome, sowie "sonstige bösartige Neubildungen" ¹.

Die invasive Form des Mammakarzinoms entwickelt sich häufig über die Vorstufe des Carcinoma in situ (CIS). Beim CIS unterscheidet man zwischen dem ductalen CIS und dem lobulären CIS ⁵.

1.3.1.Carcinoma in situ

Das CIS stellt die Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms dar. Im Gegensatz zu einem invasiven Tumor werden beim CIS die Tumorzellen durch die intakte Basalmembran vom blut- und lymphgefäßführenden Gewebe getrennt ⁵. 95% der CIS entfallen auf das ductale CIS (DCIS) und 5% auf das lobuläre CIS (LCIS) ⁵.

Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)

Die Proliferation der Tumorzellen geht von den Läppchen aus, wobei für das LCIS der Verlust des Zellzusammenhaltes charakteristisch ist ⁵.

In den meisten Fällen ist das LCIS eine Zufallsdiagnose in der Mammographie und einer konsekutiv durchgeführten Biopsie. Häufig tritt das LCIS multizentrisch auf ⁵.

Ductales Carcinoma in situ (DCIS)

Das DCIS entwickelt sich überwiegend in den terminalen ducto-lobulären Einheiten (TDLE) und breitet sich mit Krankheitsfortschritt auf den Drüsenbaum aus. Dabei ist im Krankheitsverlauf ein Übergreifen auf benachbarte Läppchen möglich. Betrifft dies das mamillennahe Epithel, wird es als Morbus Paget bezeichnet ⁵.

Diagnostisch wegweisend ist meist der charakteristische Mammographiebefund in Form von Kalziumpräzipitaten (Mikrokalk) ⁴.

Das DCIS wird in 3 Differenzierungsgrade unterteilt:

- Grad 1: niedriger Malignitätsgrad, kleine Zellen, gleichförmige Zellkerne, kohäsives Wachstum ⁵
- Grad 2: intermediärer Malignitätsgrad, weder den gut-, noch den schlecht differenzierten Formen zuzurechnen ⁵
- Grad 3: hoher Malignitätsgrad, große, polymorphe Tumorzellen, große blastische Zellkerne, große Nukleolen, häufig Verkalkungen und Nekrosen ⁵

1.3.2. Invasives Mammakarzinom

Untergliedert wird die Entität des invasiven Mammakarzinoms in ein invasiv ductales und ein invasiv lobuläres Mammakarzinom ⁵.

Die häufigste invasive Form ist mit 60% der Fälle das invasiv ductale Mammakarzinom, zu dem auch einige seltene Formen wie das medulläre Karzinom, das tubuläre Karzinom, das muzinöse Karzinom, das papilläre Karzinom sowie der Morbus Paget zählen. Das Tumorzellwachstum ist hier kohäsiv ⁵.

Das invasiv lobuläre Mammakarzinom zeichnet sich durch ein disseminiertes Tumorzellwachstum aus, die Zellen liegen charakteristischerweise in der sogenannten „Gänsemarschformation“ in einer Reihe oder als „Schießscheibenmuster“ rund um Ausführungsgänge. Das invasiv lobuläre Mammakarzinom repräsentiert etwa 10-15% aller Mammakarzinome ⁵.

Metastasierung

Eine Metastasierung kann bereits in einem sehr frühen Stadium erfolgen. Primär metastasiert das Mammakarzinom in die regionalen Lymphknoten der Axilla. Wird eine axilläre Metastasierung nachgewiesen, ist es wahrscheinlicher, dass bereits eine hämatogene Metastasierung stattgefunden hat ⁴. Hämatogen metastasiert das Mammakarzinom primär in 4-5% der Fälle, vor allem in das

Skelettsystem, die Lungen, die Pleura, die Leber und das Gehirn, wobei die Erstmanifestation einer Metastase des Mammakarzinoms in 35% im Skelettsystem nachzuweisen ist ⁴ (Tabelle 3).

Um einen axillären Tumorbefall nachzuweisen, kann eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden. Als Sentinel (Wächter)-Lymphknoten wird der erste Lymphknoten einer Abflussbahn bezeichnet ⁵. Ist der Sentinel Lymphknoten metastasenfrem, kann auf eine axilläre Dissektion verzichtet werden, welche mit einer erhöhten Morbidität verbunden ist, vor allem einem Lymphödem der betroffenen Extremität ⁵.

Erstmanifestation von Metastasen des Mammakarzinoms	%
ossär	35%
lokoregionär	20%
gemischt	20%
viszeral (meist hepatisch)	5%

Tab.3: Erstmanifestation von Metastasen des Mammakarzinoms

(aus Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, S.376, C-1.19, 3. Auflage 2007, Thieme Verlag Stuttgart)

1.3.3. Therapie des Mammakarzinoms

KONSERVATIVE THERAPIE

Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante oder auch primäre Chemotherapie wird vor einer Operation durchgeführt.

Ist eine Operation wegen der Tumorgröße bzw. wegen einer ungünstigen Brust-Tumor Relation nicht möglich, wird eine neoadjuvante Therapie eingeleitet. Ziel ist es, die Tumormasse zu reduzieren, um anschließend den Tumor in toto zu entfernen und möglichst brusterhaltend operieren zu können ⁹.

Adjuvante Therapie

Eine adjuvante Therapie wird im Anschluss an eine Tumorresektion durchgeführt, um eventuelle residuale Tumorzellen zu eliminieren.

Dabei kann entweder adjuvant bestrahlt werden und / oder eine adjuvante systemische Therapie durchgeführt werden ⁴.

Für die adjuvante systemische Therapie kommen Zytostatika, endokrine Therapien sowie monoklonale Antikörper in Frage ⁴.

CHIRURGISCHE THERAPIE

Brusterhaltende Therapie

Die brusterhaltende Therapie (BET) ist heutzutage die Therapie der Wahl in der operativen Behandlung des Mammakarzinoms ⁴.

Der Tumor wird bei dieser Methode mit Sicherheitsabstand reseziert. Axilläre Lymphknoten werden meist durch einen zweiten Schnitt entfernt⁸. Als Goldstandard wird die Sentinel- Lymphknotenbiopsie angewandt. Bei negativem Sentinel kann auf eine komplette axilläre Dissektion verzichtet werden⁴. Eine BET sollte angestrebt werden, da die Prognose nicht vom Befund an der Brust, sondern von der Entwicklung von Fernmetastasen abhängt⁴.

Modifiziert radikale Mastektomie

Bei dieser Variante werden der Brustdrüsenkörper, die Faszie des Musculus pectoralis und die axillären Lymphknoten der Level I+II entfernt⁸. Der Erhalt der Pectoralmuskeln mit ihren Gefäß- und Nervensträngen führt zu einer besseren Armbeweglichkeit. Auch das kosmetische Ergebnis ist zufriedenstellender. Durch die Schnitfführung wird ein späterer Brust-Wiederaufbau ermöglicht⁴.

Radikale Mastektomie

Bei dieser Form der chirurgischen Therapie werden sowohl der Brustdrüsenkörper, der Musculus pectoralis, die ipsilateralen Lymphknoten und das axilläre Fettgewebe reseziert. In Folge dieses Eingriffs treten häufig Bewegungseinschränkungen sowie ein Lymphödem des Armes auf⁴.

1.4. Sarkome

Sarkome sind maligne mesenchymale Tumoren. Sie leiten sich im Gegensatz zu den Karzinomen nicht vom Epithelgewebe ab.

Manifestationsorte können Weichgewebe, das Skelettsystem, aber auch parenchymatöse Organe sein. Tritt ein Sarkom in einem parenchymatösen Organ auf, leitet es sich aus dem nichtepithelialen Gewebe des betreffenden Organs ab¹². Sarkome werden entsprechend ihrer Differenzierung benannt: Liposarkom, Osteosarkom, Angiosarkom, Leiomyosarkom, Rhabdomyosarkom etc. Gesondert klassifiziert werden die mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes, die als Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) bezeichnet werden. Diese zeigen meist eine Differenzierung in Richtung glatter Muskel, Nervenscheiden oder auch eine gemischte Differenzierung. Jedoch kann in etwa 10% der GIST dem Tumor keine Differenzierungsrichtung zugeordnet werden¹².

Ebenfalls zu den mesenchymalen Tumoren werden Leukämien und maligne Lymphome gezählt, die als Sonderform mesenchymaler Tumoren gelten. Diese werden in dieser Arbeit jedoch als gesonderte Gruppe behandelt.

1.5. Zervixkarzinom

Unter dem Einfluss der Geschlechtshormone verschiebt sich die Grenze zwischen dem Plattenepithel der Ektozervix und dem Zylinderepithel der Endozervix. Es kommt zur Ektopie der endozervikalen Schleimhaut. Durch vermehrte mechanische Belastung kommt es in weiterer Folge zur Plattenepithelmetaplasie der Schleimhaut. Dieser Bereich ist oft Ausgangspunkt für karzinomatöse Veränderungen ^{4, 5}.

Die Vorstufen des Zervixkarzinoms werden als CIN (Cervikale intriepitheliale Neoplasie) bezeichnet und in 3 Grade eingeteilt. CIN I entspricht einer leichten Dysplasie, CIN II einer mittelschweren Dysplasie, wobei bereits vermehrt Zell- und Kernatypien auftreten. CIN III entspricht dem Carcinoma in situ der Zervix und wird als obligate Präkanzerose angesehen. Hier kommt es zu schweren atypischen Veränderungen im gesamten Bereich des Epithels ⁴.

Die Basalmembran ist beim Carcinoma in situ jedoch noch intakt. Der Tumor ist vom lymph- und blutgefäßführenden Gewebe getrennt und metastasiert somit nicht. In bis zu 70% der Fälle entwickelt sich aus der CIN III ein invasives Karzinom ⁵.

Im Fall einer Persistenz von CIN I/II über 2 Jahre oder bei Vorliegen einer CIN III ist eine operative Therapie indiziert. Therapie der Wahl ist hier die Messer- bzw. Loop- Konisation ⁴.

Beim invasiven Zervixkarzinom ist eine Hysterektomie, radikale Hysterektomie mit pelviner Lymphadenektomie oder primäre Radiochemotherapie indiziert ¹⁸.

1.5. Maligne Lymphome

Maligne Lymphome werden in Hodgkin Lymphome und Non-Hodgkin Lymphome unterteilt. Die malignen Zellen stammen aus den verschiedenen B- oder T- Zell Populationen der lymphatischen Organe ⁶.

Während beim Morbus Hodgkin der größte Anteil der Tumormasse das nichtneoplastische Begleitinfiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten ausmacht, stellen beim Non-Hodgkin Lymphom die Tumorzellen die größte Zellpopulation dar ⁵.

Morbus Hodgkin

Das Hodgkin Lymphom ist ein monoklonales B-Zell Lymphom. Charakteristisch ist hierbei das Vorkommen großer Blasten (Hodgkin Zellen) sowie mehrkerniger Riesenzellen (Sternberg-Reed Zellen) ^{5,6}.

Die Ätiologie dieser Erkrankung ist nach wie vor ungeklärt, allerdings kann in einem hohen Prozentsatz das Epstein Barr Virus in den maligne entarteten Zellen nachgewiesen werden ⁶.

Primär handelt es sich beim Mb. Hodgkin um eine lokalisierte Erkrankung, die sich zu 95% oberhalb des Zwerchfells manifestiert. Im weiteren Krankheitsverlauf kann die Krankheit jedoch systemisch werden ⁶. Die Tumorausbreitung erfolgt primär lymphogen oder per continuitatem, kann in der Folge jedoch auch hämatogen streuen und im fortgeschrittenen Stadium in extralymphatischen Organen wie dem Knochenmark oder der Leber manifest werden ⁶.

Nach der Ann- Arbor- Klassifikation wird das Hodgkin Lymphom in 4 Stadien unterteilt.

- I : Befall einer Lymphknotenregion oder einer extralymphatischen Lokalisation ⁵
- II : Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II2), zusätzlicher Befall einer extralymphatischen Lokalisation (IIE) ⁵

- III :Befall von Lymphknotenstationen oder extralymphatischen Lokalisationen ober- und unterhalb des Zwerchfells ⁵
- IV :Disseminierter extralymphatischer Befall mit oder ohne Lymphknotenbefall ⁵

Non-Hodgkin Lymphome (NHL)

Beim Non-Hodgkin Lymphom werden B- Zell Lymphome und T- Zell Lymphome unterschieden.

Sie entwickeln sich zu 80-85% aus den B- Zellen und zu 15-20% aus den T- Zellen ⁵.

Sonderformen des NHL sind das Plasmozytom, welches sich primär im Knochenmark manifestiert und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), welche ein leukämisches B-Zelllymphom darstellt ⁶.

Klinisch werden die NHL in indolente, niedrig maligne NHL, die durch Chemotherapie nicht heilbar sind und in aggressive, hoch maligne NHL, die durch eine Chemotherapie prinzipiell heilbar sind, unterschieden ⁶.

WHO teilt die NHL wie folgt ein:

B-Zell Lymphome	T-Zell Lymphome
vorläuferzell -	vorläuferzell -
periphere -	periphere -
B-CLL, kleinzelliges lymphocytisches-	Mycosis fungoides
Mantelzell -	peripheres T-Zell -, nicht spezifiziert
Follikuläres -	Angioimmunoplastisches T-Zell -
Marginalzonen B-Zell- vom MALT-Typ	extranodales NK/T Zell -, nasal
Plasmozytom	anaplastisches großzelliges -, primär systemisch
diffuses großzelliges B-Zell -	
mediastinales großzelliges B-Zell -	
Burkitt-Lymphom	

Tab.4: WHO-Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome
(aus Herold G., et al., Innere Medizin, S.65, 2008, Köln)

Auch die NHL werden, wie das Hodgkin Lymphom, nach der Ann- Arbor Klassifikation eingeteilt, jedoch wird hier zwischen einem primär nodalen und primär extranodalen Befall unterschieden. Extranodale NHL, die seltener vorkommen als die nodalen, werden vor allem im Gastrointestinaltrakt und der Haut diagnostiziert, können jedoch auch andere Organsysteme, wie zum Beispiel das ZNS befallen ⁶.

1.6. Tumoren des Ovars und der Tuba uterina

1.6.1. Ovarialtumoren

Da im Ovar die drei verschiedenen Gewebsarten, Oberflächenepithel, Stroma und Keimstrangabkömmlinge sowie Keimzellen anzutreffen sind, werden auch die Tumoren dieses Organs entsprechend ihrer Abstammung aus diesen Geweben eingeteilt ⁵.

Laut WHO werden Tumoren des Ovars in epitheliale Tumoren (Müller Epithel), Keimstrang-Stroma Tumoren und Keimzelltumoren unterteilt. Die Häufigkeit des Auftretens und die Altersgruppe, in der die Tumoren auftreten, variieren deutlich zwischen den verschiedenen Gruppen (Tabelle 5) ⁵.

Histogenese	Müller-Epithel (Oberflächenepithel)	Keimzellen	Stroma und Keimstrangabkömmlinge
Häufigkeit	60-70%	10-20%	5-10%
typ. Alter	50 Jahre	0-25 Jahre	alle Altersklassen
Typen	serös	Teratom	Fibrom
	muzinös	Dysgerminom	Granulosazelltumoren
	endometroid	Dottersacktumor	Thekazelltumoren
	hellzellig	Chorionkarzinom	Sertoli-Tumoren
	Brenner Tumor		Leydig-Tumoren
	nicht klassifizierbar		

Tab.5: Häufigkeit und histologische Klassifikation der Ovarialmalignome (aus Böcker W., Denk H., Heitz Ph., Moch H., Pathologie, S.933 Tab.39.2, 4.Auflage 2008, Elsevier)

Anamnese und Diagnostik

Tumoren des Ovars, die auf das Organ beschränkt sind, können bei Größenzunahme den Nachbarorganen im kleinen Becken lange ausweichen und verursachen auch deshalb oft erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der

Tumorerkrankung Symptome. Die Patientinnen werden oft erst vorstellig, wenn ihnen eine Größenzunahme des Abdomens auffällt ⁴.

Weitere Symptome, die zu einer Konsultation eines Arztes führen, sind uncharakteristische Unterbauchschmerzen, vaginale Blutungen, welche durch ein simultanes Uteruskarzinom oder durch Endometriumhyperplasie bei östrogenbildenden Tumoren herbeigeführt wird, sowie das Bild des akuten Abdomens bei Stieldrehung des Ovarialtumors ⁴.

Da Ovarialkarzinome meist erst spät symptomatisch werden, liegt bei über 50% der Patientinnen bei Diagnosestellung bereits eine Peritonealkarzinose vor ⁴.

Nach Ausschluss einer funktionellen Ovarialzyste sollte bei Ovarialtumoren eine Laparoskopie oder Laparotomie für eine histologische Diagnosestellung durchgeführt werden, da klinisch die Dignität eines Tumors nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann ⁴.

Therapie

Chirurgische Therapie

Bei der operativen Therapie werden Ovar und Tuben, Uterus, das Netz und die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten und bei Befall auch das pelvine Peritoneum reseziert. Goldstandard ist die mediane Laparotomie ⁴.

Werden weitere tumorbefallene Strukturen wie zum Beispiel etwa Blase, Darm, Milz oder Leber diagnostiziert, müssen die betroffenen Anteile entfernt werden ⁴.

Die Radikalität dieser Operation zielt darauf ab, möglichst große Teile des Tumors zu entfernen, da der Tumorrest, welcher nach der Operation noch verbleibt, den wichtigsten Prognoseparameter darstellt ⁴.

Systemische Therapie

Beim Ovarialkarzinom im frühen Stadium ist die Gabe von 6 Therapiezyklen von Carboplatin die Therapie der ersten Wahl ⁴.

Im fortgeschrittenen Stadium ist Carboplatin und Paclitaxel der Goldstandard.

Häufig ist unter dieser Therapie eine Tumorregression zu beobachten ⁴.

Im Falle eines Rezidivs unterscheidet man zwischen primärer Progression, bei der der Tumor trotz Therapie weiter progredient ist, dem Frührezidiv, welches innerhalb eines Jahres nach Beendigung der ersten Therapie auftritt, und dem Spätrezidiv ⁴.

Bei Patientinnen, bei denen nicht die ganze Tumorlast reseziert werden konnte, soll eine Regression erreicht und somit die Lebensqualität verbessert wie auch das progressionsfreie Intervall verlängert werden ⁴.

Dauert das progressionsfreie Intervall kürzer als 6 Monate an, muss der Tumor als platinresistent angesehen werden, was dazu führt, dass die Therapie fortan eine palliative ist ¹¹.

Als Alternativen zur Platintherapie werden als Monotherapie Topotecan, Doxorubicin oder Paclitaxel empfohlen ¹¹.

Bei dieser Therapie liegt die Ansprechrate jedoch bei nur bei rund 20%, weshalb das folgende progressionsfreie Intervall nur sehr kurz ist ¹¹.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wurde durch die Chemotherapie weitgehend abgelöst.

Zur Analgesie bei Knochenmetastasen, wie auch bei lokal begrenztem Tumorrest oder Rezidiv, kommt die Strahlentherapie in palliativen Situationen zur Anwendung ⁴.

1.6.2. Tumoren der Tuba uterina

Karzinome der Tuben gehören zu den seltensten Tumoren der weiblichen Organe. Die Inzidenz liegt bei 0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen und Jahr. Frauen, die an einem Tubenkarzinom erkranken, sind im Mittel zwischen 50 und 60 Jahren alt ⁴.

Die häufigste Form des Karzinoms der Tube ist das serös-papilläre Karzinom, anschließend das endometroide Karzinom und noch seltener das Klarzellkarzinom. Das Tubenkarzinom metastasiert frühzeitig sowohl lymphogen als auch hämatogen und tritt in 10-30% der Fälle beidseitig auf ⁴.

Therapie

Die Therapie des Tubenkarzinoms ähnelt der des Ovarialkarzinoms. Primär werden der Uterus mit beiden Adnexe und das Netz reseziert. Ebenso werden die paraaortalen und pelvinen Lymphknoten entfernt ⁴. Im Anschluss an die operative Therapie wird eine zytostatische Therapie analog zum Ovarialkarzinom empfohlen ⁴.

1.7. Neonatale Parameter

1.7.1. APGAR

Der APGAR Wert wird 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt des Kindes erhoben.

Er wird erhoben, um die Vitalität des Neugeborenen zu bestimmen.

Die Herzfrequenz, die Atmung, der Muskeltonus, die Reflexe sowie das Hautkolorit fließen in die Bestimmung des APGAR- Wertes ein (Tabelle 6) ¹⁰.

Punkte	0	1	2
Herzfrequenz	keine	< 100/min	> 100/min
Atmung	keine	langsam, unregelmäßig	gut, schreit
Muskeltonus	schlaff	gebeugte Extremitäten	aktive Bewegung
Reflexe	keine	Grimasse	Husten, Niesen
Hautfarbe	blass, blau	Stamm rosig, Extremitäten blau	rosige Hände / Füße

Tab. 6: Bestimmung des APGAR-Wertes

(aus Kerbl R., Kurz R., Roos R., Wessel L., Checkliste Pädiatrie, S.236 Tab.13.1, 3. Auflage 2007, Thieme Verlag Stuttgart)

Die Punkte der jeweiligen Kriterien werden addiert. Der Maximalwert beträgt 10 Punkte. Werte von 9-10 werden als ideal angesehen, ein APGAR Wert > 7 als noch normal, bei APGAR Werten <5 sind unmittelbar Reanimationsmaßnahmen zu ergreifen ¹⁰.

Prognostische Aussagen können aus dem APGAR Wert nur beschränkt gemacht werden. Er sollte eher als Interventionskriterium angewandt werden ¹⁰.

1.7.2. Nabelarterien und Nabelvenen pH

Zur Beurteilung des Neugeborenen werden ebenfalls der pH Wert der Nabelarterie sowie einer Nabelvene bestimmt.

Mit diesen kann die Sauerstoffversorgung des Neugeborenen beurteilt werden ⁴.

Ein Nabelarterien- pH Wert über 7,30 wird als normaler pH bewertet.

Liegt der pH Wert der Nabelarterie zwischen 7,20 und 7,29, wird dies als leichte Azidose bewertet ⁴. Im Bereich von 7,10-7,19 spricht man von einer mittelgradigen Azidose, im Bereich von 7,0-7,09 von einer fortgeschrittenen Azidose.

Liegt der Nabelarterien pH Wert postpartal unter 7,00, so liegt beim Neugeborenen eine schwere Azidose bzw. Asphyxie vor ⁴.

1.8. Präeklampsie

Eine Präeklampsie präsentiert sich mit Hypertonie (RR > 140/90), und Proteinurie (>300mg/dl) und kompliziert 5% aller Schwangerschaften.

Die Ätiologie und die Pathogenese dieser Erkrankung ist nach wie vor ungeklärt ⁴.

Als Risikofaktoren gelten positive Familienanamnese, thrombophile Gerinnungsstörungen, Primiparität, sowie Erkrankungen, die zu Gefäßveränderungen führen ⁴.

Im Rahmen einer schweren Präeklampsie kann es eventuell zu einem Gehirnödem, einer Engstellung der Arterien der Retina und einem Lungenödem kommen ⁴.

Eine Sonderform der Präeklampsie ist das HELLP (Hämolyse, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets)-Syndrom, bei welchem besonders die Gefäße der Leber betroffen sind und es auch zu einer verstärkten Thrombenbildung kommen kann ⁴.

Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie ist die Entbindung, sämtliche medikamentöse Therapieansätze sind rein symptomatischer Natur ¹³.

2. Methoden

Die, für die Verfassung dieser Arbeit notwendigen Patientinnendaten wurden im Rahmen der Erstellung des von der Ethikkommission bewilligten PRIM (Pregnancy-Peripartal-Postpartal Risk and Morbidity) – Registers erhoben. Die Daten wurden anonymisiert in eine Datenbank eingetragen.

Im PRIM Register werden die verschiedensten Komorbiditäten der Schwangeren erhoben und in einer Datenbank erfasst. Diese Diplomarbeit behandelt jedoch ausschließlich den Risikofaktor „Karzinom“.

Dazu wurden die Daten der Patientinnen aus MEDOCS® und PIA® retrospektiv von 2002 bis 2010 erhoben und wenn nötig, durch weitere Erhebungen aus dem Archiv der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und anderer primär onkologisch behandelnder Institutionen vervollständigt.

MEDOCS® ist ein sowohl medizinisches als auch pflegerisches digitales Dokumentationssystem. Sämtliche KAGes Häuser der Steiermark sind dadurch vernetzt und die Befunde und Diagnosen der jeweiligen Fachrichtungen sind so abrufbar.

PIA® ist ein Programm, welches in der Geburtshilfe Anwendung findet.

Hier werden sowohl die Anamnese der Schwangeren wie auch der Schwangerschaftsverlauf, die während der Schwangerschaft durchgeführten Untersuchungen, der Geburtsverlauf, sowie der Geburtsmodus entsprechend dokumentiert.

Ebenso werden neonatale Parameter, wie APGAR Wert, Größe, Gewicht, der pH Wert der Nabelarterie und der Nabelvene erfasst.

Zur besseren Vergleichbarkeit des Schwangerschaftsverlaufs und der neonatalen Ergebnisse wurden die anonymisierten Daten in Gruppen nach Tumorentitäten zusammengefasst.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Parameter aus den Krankengeschichten erhoben:

- Alter bei Geburt
- Diagnose
- Zeitpunkt der Krebserkrankung
- Staging / Histologie
- Therapie der Krebserkrankung (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation)
- Aktuelle onkologische Therapie
- Komorbiditäten
- Gravitätät / Parität
- Komplikationen während der Schwangerschaft
- Geburtsmodus
- Maternale und neonatale Parameter während der Geburt

3. Ergebnisse

3.1. Gruppe A: Mammakarzinom

Patientin A1

Bei Patientin A1 wurde im Alter von 28 Jahren ein invasives Mammakarzinom diagnostiziert. Nach Diagnosestellung wurde eine Segmentresektion sowie eine axilläre Dissektion durchgeführt. Die chirurgische Therapie des Tumors erfolgte im Gesunden.

Die Histologie ergab ein mittelgradig differenziertes, invasiv ductales Mammakarzinom, pT2, G2, R0, N0, M0. Sowohl Östrogen-, als auch Progesteronrezeptoren waren im Tumorgewebe hochgradig positiv.

Adjuvant wurde eine medikamentöse Therapie nach dem ABCSG 12 (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) Schema durchgeführt. Dies beinhaltete Anastrozol (Arimidex®), Goserelin(Zoladex®) und Zoledronat.

6 Jahre nach Diagnosestellung wurde die Patientin spontan schwanger und erlebte eine unkomplizierte Schwangerschaft. Die Geburt erfolgte spontan in der 42. Schwangerschaftswoche.

Der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,19, der Nabelvenen- pH Wert betrug 7,34
Der APGAR Wert des Kindes betrug nach 1, 5 und 10 Minuten 9/10/10.

Bei der Untersuchung des Neugeborenen zeigten sich keine Auffälligkeiten.

Patientin A2

Bei Patientin A2 wurde während der Schwangerschaft ein invasiv ductales Mammakarzinom der linken Brust diagnostiziert. Das Staging ergab pT4, G2, pN3, pM1, somit ein fortgeschrittenes Karzinom mit Lymphknoten- und Fernmetastasen.

Aufgrund dieser Diagnose wurde eine Lungenreifeinduktion durchgeführt und die Schwangerschaft in der 34. Schwangerschaftswoche mittels primärer Sectio beendet.

Der APGAR Score nach 1, 5 und 10 Minuten ergab 8/9/9 Punkte, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,33 und der Nabelvenen- pH Wert betrug 7,36. Beim Kind wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Postpartal wurde eine Ablatio der linken Mamma sowie eine axilläre Lymphknotendissektion durchgeführt. Adjuvant wurde eine Therapie mit 4x EC 90/600 sowie 4x Paclitaxel 175mg/m² verabreicht.

Der Tumorbefall war bei Diagnosestellung jedoch schon so weit fortgeschritten, dass im weiteren Verlauf ein Rezidiv mit Carcinosis pleurae sowie Lungen- und Knochenmetastasen auftraten.

Patientin A3

Bei dieser Patientin wurde im Alter von 33 Jahren ein invasiv ductales Mammakarzinom der rechten Brust diagnostiziert und es als T3, G3, N0 klassifiziert.

Zum Zeitpunkt der Diagnose war die Frau (Grav. 7, Para 1) bereits in der 29. Schwangerschaftswoche. Bei der Patientin waren bereits 5 Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt worden.

Es wurde eine Ablatio mammae sowie eine axilläre Lymphknotendisektion durchgeführt. Adjuvant erhielt die Patientin eine Chemotherapie mit EC (Epirubicin / Cyclophosphamid) sowie eine Therapie mit Tamoxifen.

In der 35. Schwangerschaftswoche wurde das Kind nach 5 frustranen Einleitungsversuchen per primärer Sectio zur Welt gebracht.

Die APGAR Werte betragen 9/10/10 und der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,33
Beim Kind wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Patientin A4

Im Alter von 37 Jahren wurde bei dieser Patientin ein schlecht differenziertes, invasiv ductales Mammakarzinom der linken Brust diagnostiziert.

Der Tumor wurde als pT2, G3 klassifiziert.

Weiters wurde bei dieser Patientin zugleich ein Nierenzellkarzinom links festgestellt, welches bereits histologisch verifizierte Metastasen in der Leber gebildet hatte.

Aufgrund dieses ausgedehnten onkologischen Befundes wurde bei der Patientin in der 12. Schwangerschaftswoche eine medizinisch Indizierte Interruptio durchgeführt.

Die Patientin erhielt eine subcutane Mastektomie, sowie eine palliative Chemotherapie nach dem FEC Schema, welches 5-Fluorouracil und Epirubicin und Cyclophosphamid beinhaltet.

Patientin A5

Im Alter von 25 Jahren wurde bei dieser Patientin ein BRCA1-mutiertes Mammakarzinom der linken Brust diagnostiziert.

Die Patientin erhielt daraufhin eine beidseitige Mastektomie mit Prothesenrekonstruktion sowie auch eine Polychemotherapie und Radiatio.

Mit 27 Jahren wurde die Patientin in der 38. Schwangerschaftswoche mittels primärer Sectio entbunden.

Die Indikation zur primären Sectio wurde wegen Beckenendlage des Kindes gestellt.

Der APGAR- Wert ergab 9/10/10 Punkte, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,25 und der Nabelvenen- pH Wert 7,31.

Bei der Untersuchung des Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

3.2. Gruppe B : Sarkome

Patientin B1

Im Alter von 23 Jahren wurde bei Patientin B2 ein Ewing Sarkom am linken Oberschenkel festgestellt.

Die Patientin erhielt eine Strahlentherapie sowie eine distale Femurresektion mit Einbringen einer Tumorprothese und eine Chemotherapie nach dem CESS-91-Protokoll (Carboplatin, Ifosfamid, Etoposid).

Im Alter von 40 Jahren brachte diese Patientin nach ihrer 3 Schwangerschaft ihr zweites Kind in der 38. Schwangerschaftswoche per primärer Sectio auf die Welt. Die primäre Sectio wurde wegen St. p. Sectionem sowie wegen eines Schädel-Becken-Missverhältnisses durchgeführt.

Das Kind wies keine Auffälligkeiten auf, der APGAR Wert betrug 9/10/10, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,36 und war somit ebenfalls in einem normalen Bereich.

Patientin B2

Bei dieser Patientin wurde im Alter von 21 Jahren ein Liposarkom der linken Brust diagnostiziert. Als Therapie erhielt die Patientin eine Segmentresektion im äußeren unteren Quadranten. Die Histologie ergab ein hochdifferenziertes myxoides Liposarkom, pT2, G1, Nx, Mx, R0

Als Komorbidität war bei dieser Patientin ein Long-QT Syndrom bekannt, welches mit einem ICD (Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator) versorgt worden war.

Im Alter von 30 Jahren wurde die Patientin in der 39. Schwangerschaftswoche per primärer Sectio entbunden. Die Indikation zur Sectio wurde wegen einer vorangegangenen Sectio gestellt.

Der APGAR Wert des Kindes war 9/10/10, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,32.

Beim Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Patientin B3

Im Alter von 30 Jahren wurde bei Patientin B4 ein Leiomyosarkom des Ileocecalwinkels diagnostiziert. Der Tumor wurde als FNCLCC 4, G3, N0 klassifiziert.

Aufgrund dieses Befundes erhielt die Patientin eine operative Tumorentfernung mit Hemicolectomie.

4 Jahre später wurde die Patientin spontan schwanger. Während der Schwangerschaft trat ein lokales Rezidiv des Leiomyosarkoms auf. Daher wurde in der 36. Schwangerschaftswoche die Indikation zur primären Sectio gestellt.

Der APGAR Wert des Neugeborenen ergab 8/10/10 Punkte, der Nabelarterien- pH Wert lag bei 7,35, der der Nabelvene bei 7,40.

Bei der Untersuchung des Neugeborenen wurden keinerlei Auffälligkeiten festgestellt.

Postpartal wurden bei der Patientin Lebermetastasen festgestellt. Sie erhielt eine Therapie mit Gemzar / Taxotere, sowie eine Resektion der Lebermetastasen, die jedoch 4 Jahre später rezidierten.

Die Patientin erhielt eine Therapie mit Zoladex / Letrozole und eine Radiofrequenzablation der Lebermetastasen.

Weitere 3 Monate später traten jedoch Lungenmetastasen auf, woraufhin die Patientin eine palliative Chemotherapie mit Caelyx und anschließend mit Sorafinib erhielt.

3.3. Gruppe C : Zervixkarzinom

Patientin C1

Bei dieser Patientin wurde im Alter von 35 Jahren ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Dieser Tumor wurde als FIGO Ia1, pT1a, G2, R1 klassifiziert. Aufgrund dieser Diagnose wurde zweimal eine Konisation bei der Patientin durchgeführt, jedoch konnte bei beiden Versuchen das neoplastische Gewebe nicht in toto entfernt werden.

Da sich die Patientin zu diesem Zeitpunkt bereits in der Schwangerschaft zu ihrem zweiten Kind befand, wurde wegen des vorliegenden Zervixkarzinoms die Indikation zur primären Sectio gestellt, welche in der 40. Schwangerschaftswoche erfolgte.

Im Rahmen der Sectio wurde eine Hysterektomie durchgeführt.

Der APGAR Wert des Neugeborenen ergab 9/10/10, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,30 und der Nabelvenen- pH Wert 7,33.

Beim Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Patientin C2

Im Rahmen ihrer 7. Schwangerschaft wurde bei dieser Patientin im Alter von 28 Jahren ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Es wurden multiple Biopsien entnommen. Die Histologie ergab ein niedrig differenziertes Plattenepithelkarzinom. Nach FIGO wurde das Karzinom als Stadium IIIb klassifiziert. Dies entspricht im TMN System einem Stadium T3b, mit Tumorausdehnung bis zur Beckenwand⁴. Begleitend lagen eine Anämie sowie eine Malnutrition der Patientin vor.

Aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums erfolgte in der 33. Schwangerschaftswoche eine primäre Sectio.

Die APGAR Werte des Neugeborenen ergaben 9/10/10 Punkte. Der pH Wert der Nabelarterie lag bei 7,35 und jener der Nabelvene bei 7,40.

Bei der ersten Untersuchung des Neugeborenen konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden.

Zur Therapie der Karzinomkrankung der Patientin wurden weiterhin eine Chemo- sowie eine Strahlentherapie geplant.

3.4. Gruppe D : Maligne Lymphome

Patientin D1

Im Alter von 24 Jahren wurde bei der Patientin im Rahmen der zweiten Schwangerschaft ein verdächtiger Lymphknoten operativ entfernt.

Die Histologie ergab einen nodulär sklerosierenden Typ des Mb. Hodgkin im Stadium IIb.

Aufgrund der Notwendigkeit einer Chemotherapie wurde in der 32.

Schwangerschaftswoche nach Lungenreifeinduktion eine Sectio durchgeführt.

Der APGAR Wert ergab nach 1,5 und 10 Minuten 9/10/10, der Nabelarterien- pH Wert lag bei 7,36 und somit im normalen Bereich. Beim Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Die Patientin erhielt anschließend eine Chemotherapie mit 1x ABVD und 7x BEACOPP. Das ABVD Schema umfasst: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin, das BEACOPP Schema: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazine und Prednison⁶.

Patientin D2

Bei Patientin D2 wurde im Alter von 38 Jahren ein mediastinales, hochmalignes Non-Hodgkin Lymphom diagnostiziert, welches entdeckt wurde, da eine Thrombose der Vena jugularis sinistra und der Vena subclavia sinistra im Rahmen der Grunderkrankung auftraten.

Das NHL wurde als großzellig sklerosierendes Lymphom, Stadium CS I A klassifiziert.

Die Patientin erhielt daraufhin 3x High-dose CHOP und 1x Dexamethason-BEAM, sowie eine autologe Knochenmarkstransplantation.

3 Jahre später, im Alter von 41 Jahren, wurde die Patientin spontan schwanger und in der 40. Schwangerschaftswoche per sekundärer Sectio entbunden. Die Sectio wurde aufgrund primärer Wehenschwäche durchgeführt.

1, 5 und 10 Minuten postpartal betrug der APGAR Wert des Neugeborenen 9/10/10, der Nabelarterien- pH Wert 7,31 und somit ebenfalls im Normalbereich. Beim Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

3.5. Gruppe E: Tumoren von Ovar und Tuba uterina

Patientin E1

Bei dieser Patientin wurde im Alter von 31 Jahren ein Tumor in der rechten Tuba uterina festgestellt. Um die Dignität des Tumors zu klären, wurde eine Laparoskopie durchgeführt.

Der Tumor wurde als Borderline Tumor FIGO Stadium Ia klassifiziert. Dies bedeutet, dass der Tumor nur auf eine Seite beschränkt war und keine weiteren Strukturen infiltrierte⁴. Abgesehen von der operativen Entfernung des Tumors wurden mussten keine weiteren Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Im Alter von 34 Jahren wurde die Patientin, nachdem sie spontan schwanger geworden war, in der 41. SSW entbunden.

Der APGAR Wert des Kindes betrug 9/10/10, der Nabelarterien- pH Wert 7,32 und der Nabelvenen- pH Wert 7,42. Bei der ersten Untersuchung des Neugeborenen konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden.

Patientin E2

Im Alter von 19 Jahren wurde bei Patientin E2 ein beidseitiger Ovarialtumor diagnostiziert.

Die Histologie ergab einen Borderline Tumor.

Aufgrund dieser Diagnose wurden eine beidseitige Adnexektomie sowie eine Netzresektion vorgenommen. Weiters erhielt die Patientin eine Polychemotherapie.

Wegen rezidivierender PAP III-Befunde wurde im Alter von 33 Jahren bei dieser Patientin auch eine Konisation durchgeführt.

Eine spontane Schwangerschaft war wegen Z.n. beidseitiger Adnexektomie nicht möglich, weshalb die Patientin im Alter von 37 Jahren eine in-vitro-Fertilisation durchführen ließ.

Die Geburt in der 40. SSW musste wegen drohender intrauteriner Asphyxie per sekundärer Sectio beendet werden. Weiters lag eine Präeklampsie der Mutter vor.

Der APGAR Wert des Neugeborenen ergab 8/9/10, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,30 und der Nabelvenen- pH Wert 7,34. Im Rahmen der ersten Untersuchung des Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

3.6. Gruppe F: Gehirntumore

Patientin F1

Bei Patientin F1 wurde im Alter von 31 Jahren ein intracanaliculäres Vestibularisschwannom diagnostiziert.

Dieses wurde mittels Gammaknife therapiert.

Mit 37 Jahren wurde die Patientin mittels primärer Sectio in der 39. Schwangerschaftswoche von ihrem ersten Kind entbunden.

Die Indikation zur primären Sectio wurde aufgrund einer kindlichen Querlage gestellt.

Der APGAR- Wert des Kindes ergab 9/10/10 Punkte, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,32, der Nabelvenen- pH Wert 7,36. Beim Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Patientin F2

Im Alter von 12 Jahren wurde bei dieser Patientin ein supraselläres Germinom, WHO Grad IV, diagnostiziert. Als Therapie erhielt die Patientin eine bifrontale Kraniotomie, bei der der Tumor entfernt wurde, wie auch eine Polychemotherapie und eine Bestrahlung.

Als Dauertherapie erhielt die Patientin nun eine Substitution mit ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) sowie eine Substitution der Hypothyreose.

Wegen ovarieller Insuffizienz wurde bei der Patientin eine IVF durchgeführt.

Im Alter von 22 Jahren wurde die Patientin mittels Sectio von ihrem ersten Kind entbunden.

Die Sectio erfolgte wegen primärer Wehenschwäche in der 41. Schwangerschaftswoche.

Der APGAR- Wert des Neugeborenen ergab 9/10/10 Punkte, der Nabelarterien-pH Wert betrug 7,3.

Bei der Untersuchung des Neugeborenen konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden.

3.7. Gruppe G: Magen-, Lungen-, und Schilddrüsentumore

Patientin G1

Im Rahmen ihrer 3. Schwangerschaft wurde bei dieser Patientin ein Magenkarzinom mit Krukenbergmetastasen an Ovar und Appendix festgestellt. Die Histologie des Tumors ergab ein wenig differenziertes siegelringzellhaltiges Adenokarzinom, G3, M1.

Zum Zeitpunkt der Diagnose war die Patientin bereits in der 21. Schwangerschaftswoche.

Es wurden eine Adnexektomie rechts sowie eine Appendektomie durchgeführt. Die Patientin erhielt noch in der Schwangerschaft eine Chemotherapie nach dem FLP Schema. Dieses beinhaltet 5-Fluorouracil, Folinsäure (Leucovorin) und Cisplatin.

Es wurde angestrebt, die 34. Schwangerschaftswoche zu erreichen, da zu diesem Gestationsalter keine Folgeschäden für das Kind zu erwarten waren.

Das Kind wurde nach erfolgter Lungenreife mittels primärer Sectio entbunden.

Der APGAR- Wert des Neugeborenen ergab 8/9/9 Punkte, der Nabelarterien- pH Wert betrug 7,36, der Nabelvenen- pH Wert 7,39.

Bei der Untersuchung des Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Patientin G2

Bei dieser Patientin wurde im Alter von 33 Jahren ein atypisches Karzinoid der rechten Lunge diagnostiziert. Der Tumor zeigte bereits Blut- und Lymphgefäßeinbrüche.

Es wurden daraufhin eine Lobektomie sowie eine radikale mediastinale Lymphadenektomie durchgeführt.

Weiters erhielt die Patientin eine adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid, welche jedoch wegen der Nebenwirkungen abgebrochen werden musste.

Zweieinhalb Jahre nach Diagnosestellung wurde bei dieser Patientin eine Ovarialmetastase am rechten Ovar diagnostiziert und eine rechtsseitige Adnexektomie durchgeführt.

Drei Jahre nach Diagnosestellung trat bei der Patientin eine Tubargravidität links auf, zeitgleich wurde auch ein Rezidiv am linken Ovar diagnostiziert. Die linke Adnexe musste mit dem Schwangerschaftsprodukt entfernt werden.

Patientin G3

Im Alter von 35 Jahren wurde bei dieser Patientin ein papilläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert.

Das Karzinom hatte bereits regionale Metastasen gesetzt und wurde als pT2, N1 klassifiziert.

Nach Diagnosestellung wurde die Schilddrüse entfernt sowie eine radikale „Neck dissection“ durchgeführt. Weiters erhielt die Patientin eine adjuvante Radiojodtherapie.

Zusätzlich litt die Patientin an einer chronischen Hypertonie und an einer heterozygoten MTHFR Mutation. Als Dauermedikation erhielt die Patientin Euthyrox® und α -Methyl-DOPA.

Im Alter von 42 Jahren wurde die Patientin nach einer unkomplizierten Schwangerschaft in der 41. Schwangerschaftswoche von ihrem Kind entbunden. Die Geburt erfolgte vaginal operativ, da beim Kind eine terminale Bradykardie aufgetreten war.

Der APGAR Wert des Neugeborenen ergab 8/10/10 Punkte, der Nabelarterien- pH Wert lag bei 7,14, und jener der Nabelvene bei 7,25.

Bei der Untersuchung des Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

Patientin G4

Im Alter von 34 Jahren wurde bei dieser Patientin wegen eines suspekten kalten Knotens im Rahmen einer Hashimoto Thyreoiditis eine prophylaktische near-total Thyroidektomie durchgeführt, bei welcher nur ein minimales Parenchymresiduum belassen wurde.

Die Histologie des Operationspräparates ergab ein papilläres Schilddrüsenkarzinom im Stadium pT1b, welches nicht in toto entfernt worden war. Daraufhin wurde bei dieser Patientin eine Restthyroidektomie unter szintigraphischer Kontrolle durchgeführt.

Eine Radiojodtherapie wurde diskutiert, aber wegen bestehenden Kinderwunsches nicht durchgeführt.

Die Patientin wurde daraufhin im Alter von 35 Jahren spontan schwanger und erlebte eine unkomplizierte Schwangerschaft.

In der 41. Schwangerschaftswoche wurde die Patientin mittels Vakuum entbunden. Die Indikation zur vaginal-operativen Entbindung wurde wegen drohender intrauteriner Asphyxie und sekundärer Wehenschwäche gestellt.

Die APGAR Werte des Neugeborenen betragen 9/10/10 Punkte.

Der pH Wert der Nabelarterie lag bei 7,20 und jener der Nabelvene bei 7,26.

Bei der ersten Untersuchung des Neugeborenen wurden keine Auffälligkeiten festgestellt.

4. Ergebnisse in globaler Betrachtung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden 20 Patientinnen mit einem invasiven Tumor in oder vor einer Schwangerschaft identifiziert. Die Erkrankung, die spezifische Therapie, sowie der Schwangerschaftsverlauf und die neonatalen Parameter wurden dokumentiert.

18 der 20 Patientinnen wurden, unabhängig von der Art des Tumors, spontan schwanger. Bei 2 Patientinnen war eine in-vitro Fertilisation durchgeführt worden. In einem Fall erfolgte sie wegen ovarieller Insuffizienz bei St. p. Gehirntumorentfernung und Notwendigkeit der Substitution von Hypophysenhormonen. In einem zweiten Fall wurde wegen stattgefundener beidseitiger Adnexektomie eine Eizellspende durchgeführt.

Bei 7 der 20 Patientinnen wurde die Krebserkrankung während der Schwangerschaft diagnostiziert. 13 Patientinnen wiesen bereits in ihrer Anamnese einen Tumor sowie bereits vor der eingetretenen Schwangerschaft eine onkologische Therapie auf (Abbildung 1).

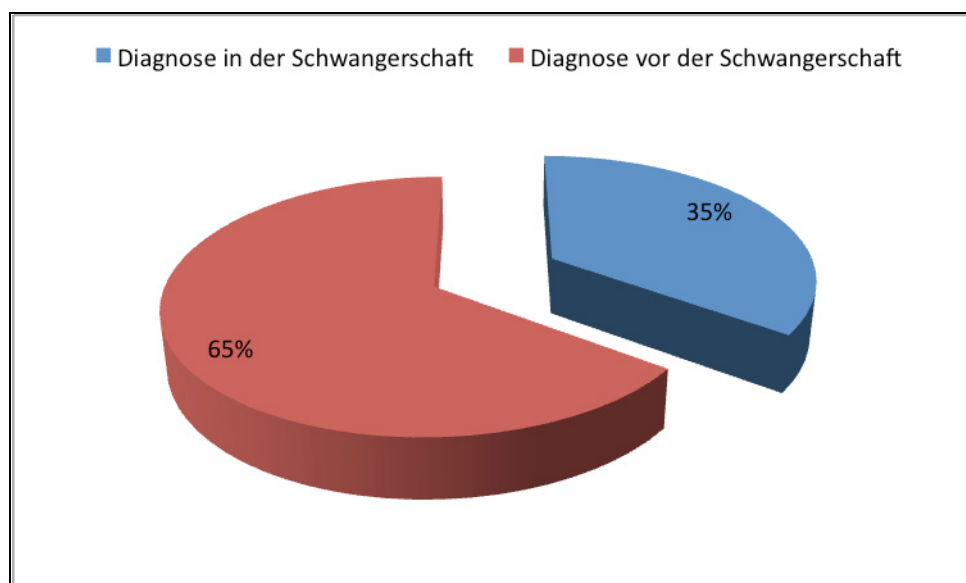


Abb.1 Häufigkeit von Malignom-Diagnosen vor bzw. während der Schwangerschaft

In 5 von 20 Fällen wurde ein Mammakarzinom diagnostiziert, bei 3 Patientinnen wurde ein Sarkom festgestellt, in 2 Fällen lag ein Zervixkarzinom vor, in 2 Fällen trat eine hämatologische Neoplasie auf, 2 Patientinnen hatten Tumoren vom Ovar beziehungsweise von der Tuba uterina ausgehend, in 2 Fällen wurde ein Gehirntumor diagnostiziert, in weiteren 2 Fällen trat ein Schilddrüsenkarzinom auf und in je einem Fall war ein Magen- und Lungenkarzinom diagnostiziert worden (Abbildung 2).

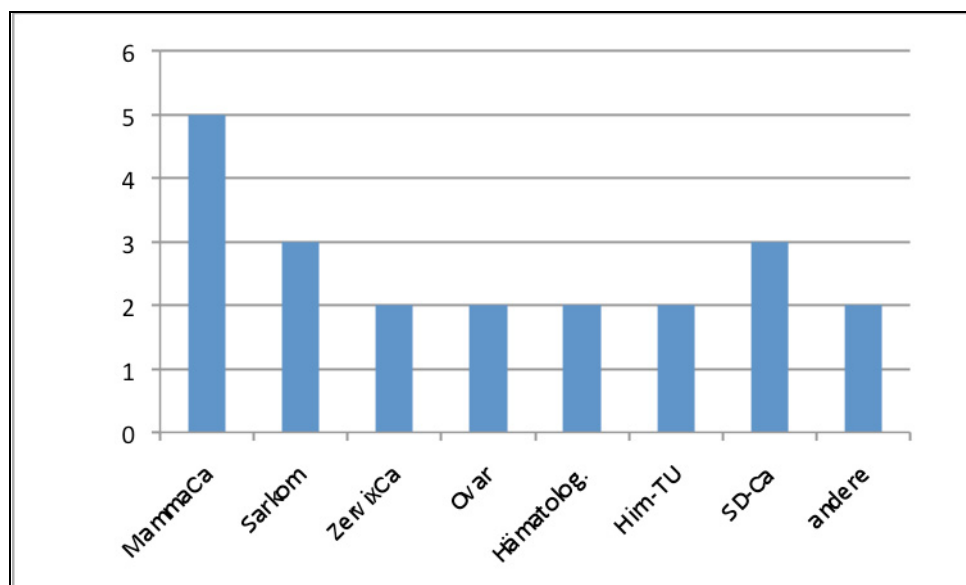


Abb. 2: Häufigkeit der Tumorentitäten der 20 Frauen, bei denen eine Schwangerschaft beobachtet worden ist-

Von den 20 dokumentierten Fällen wurden 18 gesunde Kinder geboren.

In einem Fall lag eine Tubargravidität vor, zugleich wurde bei dieser Patientin auch ein Rezidiv eines Ovarialkarzinoms festgestellt.

In einem weiteren Fall wurde aufgrund des ausgeprägten onkologischen Befundes die Indikation zur medizinischen Interruptio gestellt.

Von den 18 Lebendgeburten wurden alle Kinder nach der 30.

Schwangerschaftswoche geboren. 1 Kind wurde in der 42.

Schwangerschaftswoche geboren, 4 Kinder in der 41. SSW, 3 Kinder in der 40.

Schwangerschaftswoche, 2 Kinder in der 39. und 38. SSW, jeweils 1 Kind in der 36. und 35. SSW, 2 Kinder in der 34. SSW und jeweils ein Kind wurde in der 33. und 32. Schwangerschaftswoche geboren (Abbildung 3).

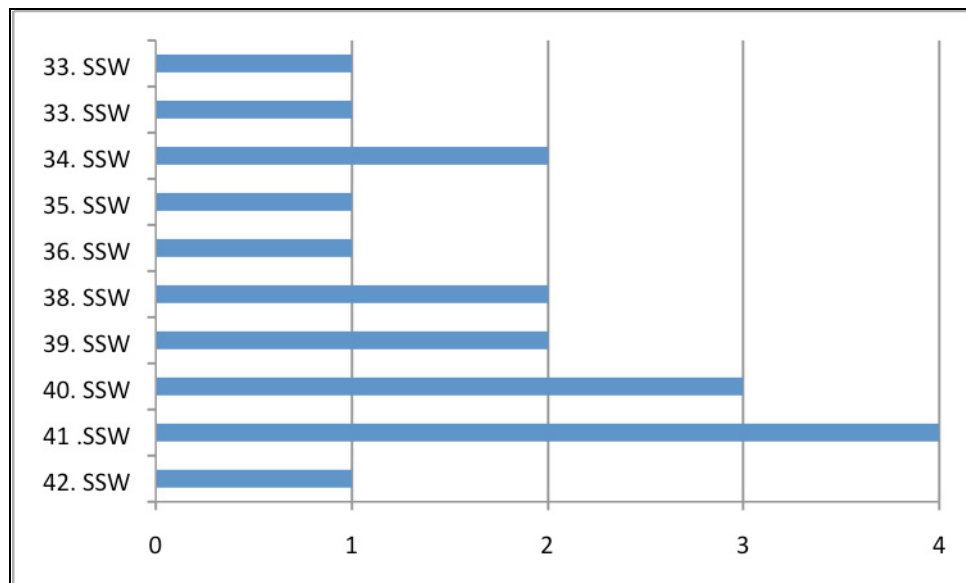


Abb. 3: Schwangerschaftsdauer bei den 18 Patientinnen mit einer Schwangerschaft nach Krebs oder Krebsdiagnose während der Schwangerschaft

In 3 Fällen wurde die Diagnose der Krebserkrankung während der Schwangerschaft gestellt. Dies führte dazu, dass die Entbindungen bereits in der 32., in der 33., bzw in der 34. SSW erfolgten.

Nach Abschluss der Lungenreifeinduktion wurde die Schwangerschaft beendet, um unverzüglich mit einer tumorspezifischen Therapie zu beginnen.

In einem dieser Fälle war eine Chemotherapie bereits während der Schwangerschaft durchgeführt worden, um ein Gestationsalter zu erreichen, in dem das Kind in einem pädiatrisch gesehen akzeptablen Zustand entbunden werden konnte.

Bei den Patientinnen, bei denen die Krebsdiagnose während der Schwangerschaft gestellt wurde, war die Schwangerschaftsdauer kürzer als bei den Patientinnen, die die Diagnose bereits in der Anamnese aufwiesen (Abbildung 4 und 5).

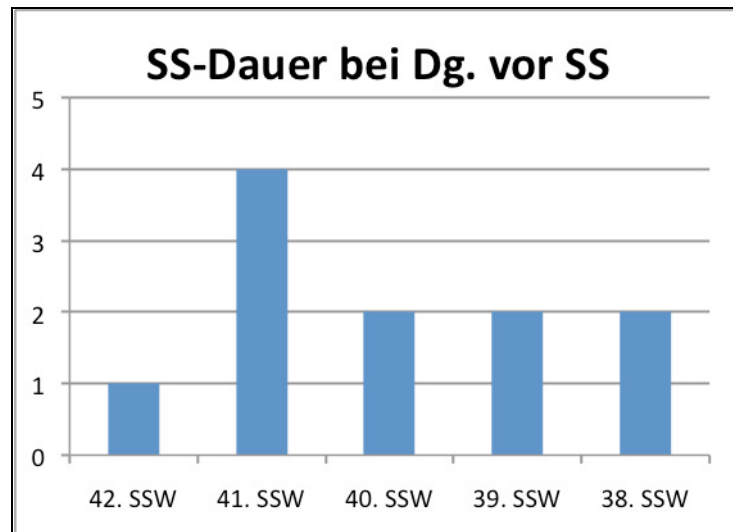


Abb. 4: Schwangerschaftsdauer bei Malignom-Diagnose vor der Schwangerschaft

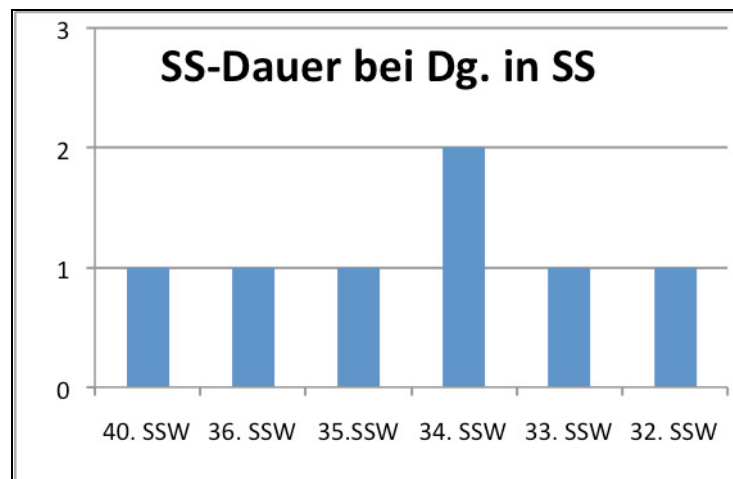


Abb. 5: Schwangerschaftsdauer bei Malignom-Diagnose während der Schwangerschaft

14 der 18 Schwangerschaften, die bis zum Geburtstermin fortgeführt wurden, wurden mittels Sectio beendet. 4 Frauen wurden vaginal entbunden. Insgesamt erfolgte in 78% der Fälle eine Sectio und in 22% eine vaginale Entbindung (Abbildung 6).

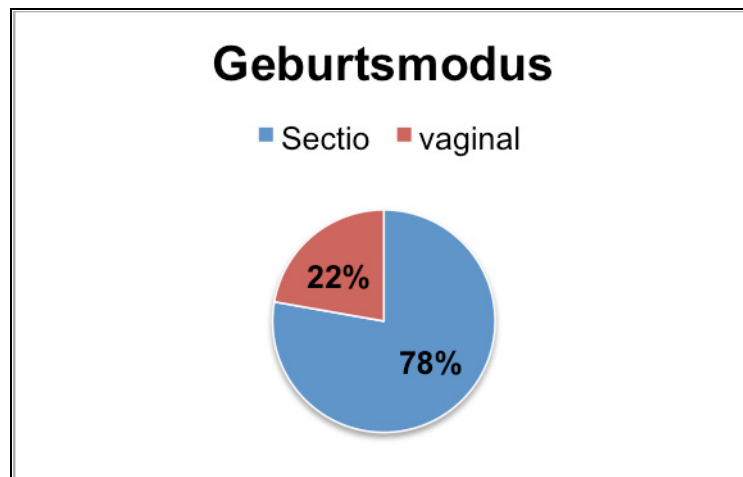


Abb.6:Häufigkeitsverteilung der Geburtsmodi bei den Patientinnen mit oder nach Krebs

Von den 14 Schwangerschaften, die per sectionem beendet wurden, wurde bei 12 eine primäre Sectio und bei 2 eine sekundäre Sectio durchgeführt.

2 der 4 vaginalen Geburten waren unauffällige Spontangeburt, 2 mussten vaginal operativ beendet werden.

67% aller Entbindungen waren primäre Sectiones, 11% sekundäre Sectiones, 17% vaginale Geburten und 5% vaginal operative Entbindungen (Abbildung 7).

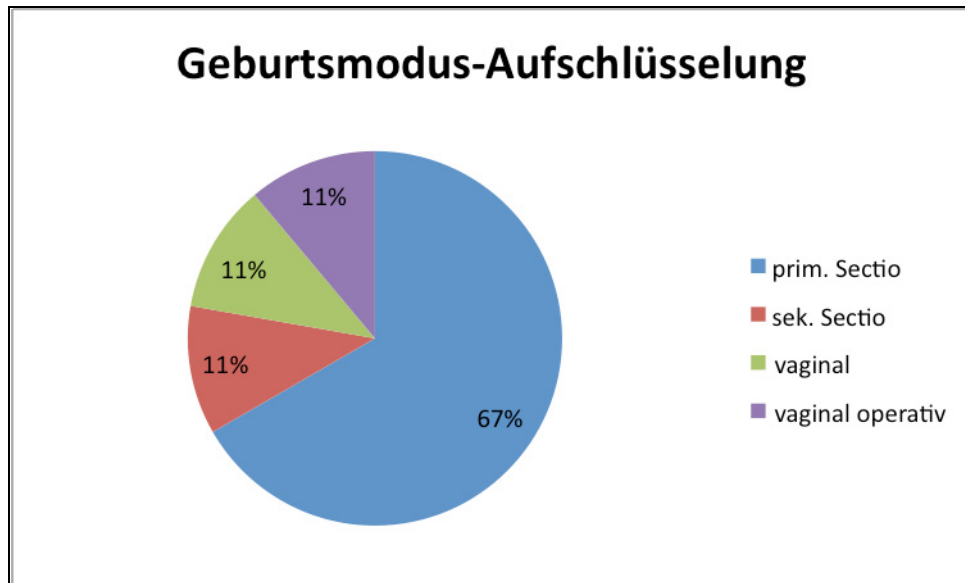


Abb. 7: Aufschlüsselung der Geburtsmodi bei den Patientinnen mit oder nach Krebs

5. Diskussion

Bei den 20 Fällen, die im Rahmen dieser Diplomarbeit untersucht wurden, trat die Krebserkrankung in 65% der Fälle vor Eintritt einer Schwangerschaft auf, in 35% der Fälle wurde die Diagnose während der Schwangerschaft gestellt.

18 von 20 (90%) Schwangerschaften konnten bis zur Geburt fortgeführt werden. Bei keinem dieser Neugeborenen wurden Auffälligkeiten festgestellt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Van Calsteren in einer rezenten Studie. Sie beschrieb ebenfalls ein gutes Outcome der beobachteten Schwangerschaften ohne erhöhte Rate an Malformationen im Gegensatz zur Normalbevölkerung ¹⁴. Die Schwangerschaft sollte daher zumindest bis zur 35. bzw. 37. SSW fortgeführt werden, um das Risiko der Frühgeburtskomplikationen für das Neugeborene zu senken ¹⁴.

In 2 von 20 Fällen (10%) wurde die Schwangerschaft im ersten Trimenon beendet. In einem Fall musste die Schwangerschaft wegen des ausgeprägten onkologischen Befundes bei Diagnosestellung in der 13. SSW abgebrochen werden. In einem weiteren Fall trat eine Tubargravidität bei Rezidiv eines Ovarialkarzinoms auf.

Bei den Frauen, die eine Krebserkrankung bereits in der Anamnese hatten, war die Frühgeburtsrate niedriger als bei jenen Patientinnen, bei denen eine onkologische Erkrankung während der Schwangerschaft auftrat. Dies lässt sich durch die Notwendigkeit einer Therapie der Krebserkrankung erklären, die so schnell wie möglich begonnen werden sollte.

Wie auch Van Calsteren et al. in einer Studiengruppe von 215 Patientinnen beobachtete, waren 89,7% der Geburten iatrogen induziert und insgesamt waren 54,2% der entbundenen Kinder Frühgeborene ¹⁴.

In einer weiteren Studie von Langagergaard et al. wurden Patientinnen, die nach der Diagnose Brustkrebs schwanger wurden mit solchen, bei denen die Diagnose während der Schwangerschaft gestellt wurde, verglichen ¹⁶.

Es wurde ein 8-fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit bei Frauen, die die Diagnose Brustkrebs während der Schwangerschaft erhalten hatten beschrieben ¹⁶.

Bei 2 Patientinnen war noch während der Schwangerschaft eine Chemotherapie notwendig. Eine Patientin erhielt eine Chemotherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid und eine zweite Patientin erhielt 5-Fluorouracil, Folsäure und Cisplatin. Bei diesen Neugeborenen wurden, trotz Chemotherapie, keine Auffälligkeiten festgestellt.

Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die im Rahmen der Diplomarbeit erhobenen neonatalen Parameter ausschließlich aus dem Geburtenprotokoll PIA erhoben wurden und deshalb mögliche Spätfolgen und Komplikationen nicht erfasst wurden.

Dalberg K. et al. zeigte, dass bei Patientinnen, die ein Mammakarzinom und eine konsekutive Therapie in der Anamnese hatten, der Großteil der Neugeborenen am Termin lebend und ohne Malformationen geboren wurden ¹⁵. Allerdings wurde ein erhöhtes Risiko für eine Entbindung per sectionem und für eine Frühgeburtlichkeit angegeben ¹⁵, wie sie sich auch aus den Ergebnissen dieser Diplomarbeit zeigt. Unabhängig vom Zeitpunkt der Entbindung wurden 78% der Patientinnen per sectionem entbunden. Im Vergleich dazu wurden in Österreich im Jahr 2008 27,4% der Kinder mittels Sectio entbunden ¹⁷.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patientinnen, die im Anschluss an die Therapie eines Malignoms schwanger werden, häufig eine unkomplizierte Schwangerschaft erleben, jedoch ein erhöhtes Risiko dafür haben, per sectionem entbunden zu werden.

Frauen, die die Diagnose Krebs in der Schwangerschaft gestellt bekommen, haben ein hohes Risiko einer Frühgeburt, welche relevante neonatologische Folgen nach sich ziehen kann.

Insgesamt sind die Ergebnisse dieser Arbeit durchaus positiv zu sehen. Selbst bei präpartal verabreichter Chemotherapie wiesen die Neugeborenen keine

Malformationen auf beziehungsweise traten auch im Verlauf der Schwangerschaften keine schwerwiegenden Komplikationen auf.

Die Daten wurden retrospektiv ab dem Jahr 2002 erhoben, was bei 20 Fällen einen Durchschnitt von 2,5 Fällen pro Jahr ergeben würde. Die Mehrzahl der Fälle stammt jedoch aus den Jahren 2009 und 2010, was daran liegen könnte, dass weiter zurückreichende Fälle nicht ausreichend gut aus dem Computersystem gefiltert werden konnten. Die Inzidenz einer malignen Erkrankung vor oder während der Schwangerschaft, ist wie auch bei Pavlidis in „Coexistence of Pregnancy and Malignancy“³ beschrieben, relativ gering. Dennoch ist dies ein Thema von immenser Bedeutung, da die Familienplanung heute immer weiter in spätere Lebensphasen verschoben wird und mit dem Alter das Risiko, an einem Malignom zu erkranken steigt. Wenn sich dieser Trend weiter fortsetzt, könnte die Inzidenz von Malignomen in der Schwangerschaft zunehmen.

Es ist daher von großem medizinischem Interesse, sich mit diesem Thema auseinanderzusetzen, um betroffenen Frauen bessere Auskunft über die Prognose ihrer Schwangerschaft zu geben.

6. Literaturverzeichnis

- 1.) Zielonke N., Krebsinzidenz und Krebsmortalität in Österreich, Statistik Austria, Wien 2010,
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/index.htm
- 2.) http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html
- 3.) Pavlidis N., Coexistence of Pregnancy and Malignancy, *The Oncologist* 2002; 7:279-287
- 4.) Stauber M., Weyerstahl T., *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*, 3. Auflage 2007, Thieme Verlag Stuttgart
- 5.) Böcker W., Denk H., Heitz Ph., Moch H., *Pathologie*, 4. Auflage 2008, Elsevier
- 6.) Herold G., et al., *Innere Medizin*, 2008, Köln
- 7.) Lishner M., Cancer in pregnancy,
http://annonc.oxfordjournals.org/content/14/suppl_3/iii31.full.pdf
- 8.) Tscheliessnigg KH., Uranüs S., Pierer G., *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie*, 3. Auflage 2005, Verlag Wilhelm Maudrich
9. http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?id=6.3.2&stat=&substat=open#Primaere_Chemotherapie
- 10.) Kerbl R., Kurz R., Roos R., Wessel L., *Checkliste Pädiatrie*, 3. Auflage 2007, Thieme Verlag Stuttgart
- 11.) <http://www.ago-manual.at/inhalt/ii-ovarialkarzinom/210-rezidiv/>
- 12.) Hiddemann W., Huber H., Bartram C., *Die Onkologie Teil 2: solide Tumoren, Lymphome, Leukämien*, 2004 Springer Verlag Berlin
- 13.) Petru E., et al., *Modul 20-Teil 2, Geburtshilfe, Zellbiologie / Histologie / Embryologie / Pathologie*; 6 Auflage 2007, Verlag ÖH-Uni Graz GmbH
- 14.) Van Calsteren K. et.al, Cancer during Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and the Neonatal Outcomes, *J Clin Oncol* 2009;28:683-689
- 15.) Dalberg K. et al., Birth Outcome in Women with Previously Treated Breast Cancer – A Population-Based Cohort Study from Sweden,

<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0030336>

16.) Langagergaard V., et al., Birth outcome in women with breast cancer,
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361078/?tool=pubmed>

17.) http://www.statistik.at/web_de/presse/043410

18.) Petru E., et al., Modul 20 Teil 1, Gynäkologie, Pathologie und Humangenetik,
7.Auflage 2007, Verlag ÖH-Uni Graz GmbH