



Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Agenda

- Wie häufig kommt das vor?
- Was sind die Haupterkrankungen?
- Welche pharmakologischen Besonderheiten sind zu beachten?
- Welche Substanzen darf man einsetzen?
- Wann darf man medikamentös behandeln?
- Wie sind die Ergebnisse bei den Patientinnen?
- Welche Folgen sind bei den Kindern zu erwarten?

Onkopedia-Leitlinie 2022



Medikamentöse Tumortherapie bei Schwangeren

Stand:

Juli 2022

Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Erstellung der Leitlinie:

Regelwerk Interessenkonflikte

Autoren:

Georg Maschmeyer, Ralf Dittrich, Tanja Fehm, Inken Hilgendorf, Sibylle Loibl

Beteiligte

Fachgesellschaften:



<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/medikamentoesse-tumortherapie-bei-schwangeren/@@guideline/html/index.html>

Wie häufig kommt das vor?

- 1-2 auf 1000 Schwangerschaften¹
- 2426 Fälle 1977-2006 in Dänemark
 - Signifikanter Anstieg von 1977-1986 zu 1997-2006²
- 516 Fälle unter 42.511 Frauen mit Krebserkrankungen 1967-2002 in Norwegen
 - Auch hier Zunahme der jährlichen Inzidenz³
- 1798 Fälle 1994-2007 in Australien
 - Anstieg der jährlichen Inzidenz von 1,12 auf 1,91 pro 1000 Schwangerschaften⁴

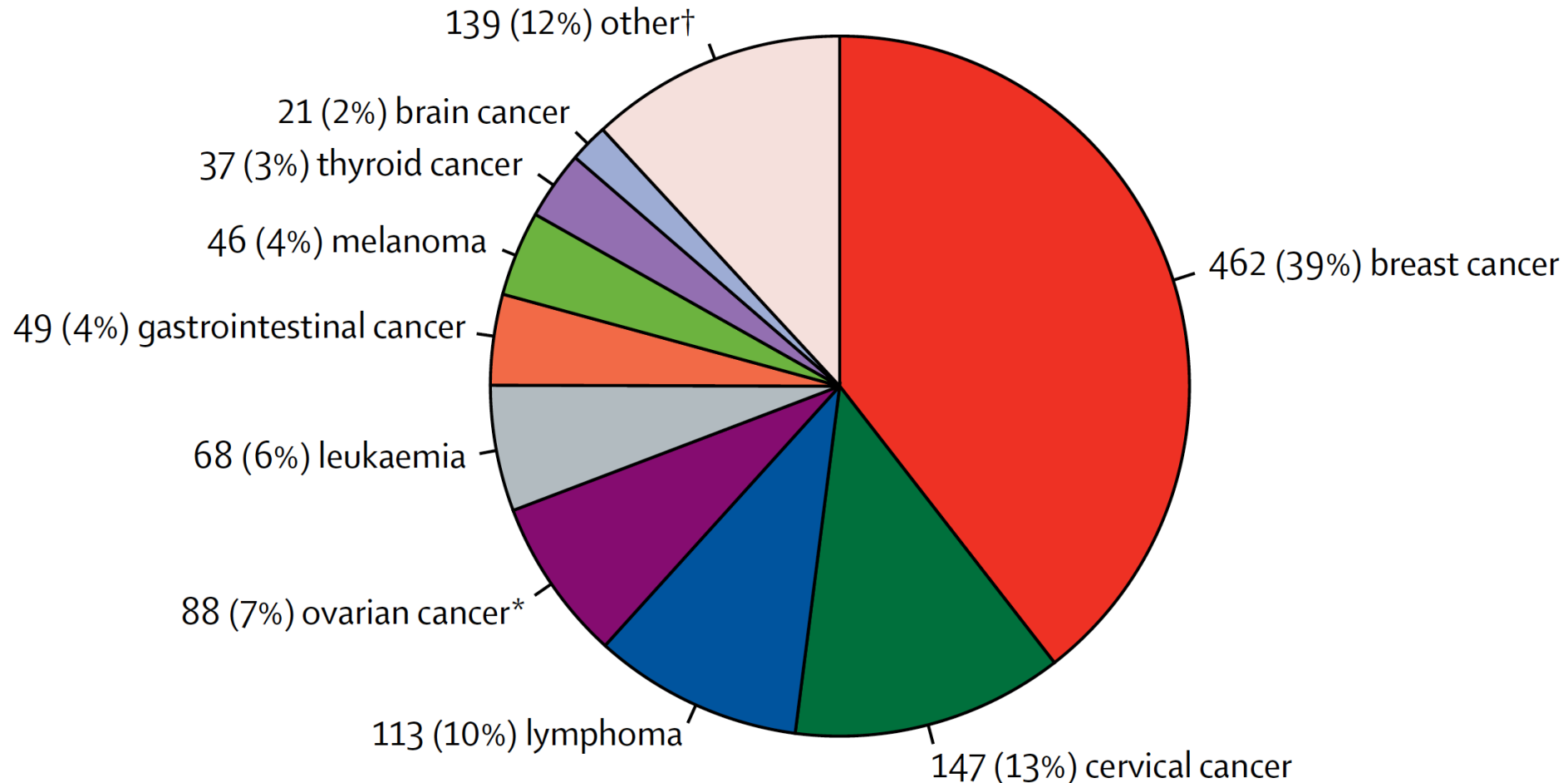
¹Boere I et al, *Curr Opin Oncol* 2017;29:328-334

²Eibye S et al, *Obstet Gynecol* 2013;122:608-617

³Stensheim H et al, *J Clin Oncol* 2008;27:45-51

⁴Lee YY et al, *BJOG* 2012;119:1572-1582

Maligne Erkrankungen mit ED in der Schwangerschaft (n = 1170; 1996-2016)



Stadium bei Erstdiagnose in der Schwangerschaft (n = 1170; 1996-2016)

Stadium	I	II	III	IV	Unbekannt
Mammakarzinom	15-20%	50%	20%	5-10%	3-5%
Zervixkarzinom	80%	10%	3%	4%	3%
Lymphom	15%	50%	10%	10-12%	3-4%
Ovarialkarzinom	75%	5%	7%	3%	10%
Gastrointestinaler Tumor	3%	17%	20-25%	55%	2%
Melanom	45%	10-15%	20-25%	5%	3%
Schilddrüsenkarzinom	90-95%	3%	5%	-	-
Andere	25-30%	5-6%	10-15%	30-35%	15%

Diagnostik in der Schwangerschaft

- ✓ Sonographie
- ✓ MRT ohne Gadolinium (Schwermetall; überschreitet die Plazentarschranke und verbleibt unbegrenzt in der Amnionflüssigkeit)
- ✓ Sentinel Node-Diagnostik mit ^{99m}Tc empfohlen¹
- ✓ Bei dringender, alternativloser Indikation auch Nativ-CT der Thoraxorgane erlaubt²

Fetal dose range	Examples of procedures
0.001–1.0 mGy	<p>X-rays beyond 10 cm of uterus including head, chest, breast, teeth, extremities</p> <p>X-rays: abdomen, pelvis, hip</p> <p>Pulmonary angiogram</p> <p>CT: head or neck, pelvimetry, chest, pulmonary angiogram (CTPA)</p> <p>Nuclear scan: lung ventilation, liver/spleen, ventilation/perfusion (V/Q)</p>

- Natürliche Strahlenexposition in 9 Monaten: 2,3 mSv³ (\approx mGy)

¹Loibl S et al, *JAMA Oncol* 2015;1:1145-1153; ²Lowe SA, *Radiation in Pregnancy* 2021;

³<https://www.epa.gov/radiation/radiation-sources-and-doses>

Diagnostik in der Schwangerschaft

- Sehr hilfreiche Übersicht zur Entscheidungsfindung
- Open access!

PRACTICE POINTER

Making decisions about radiological imaging in pregnancy

Rebecca Wiles,¹ Beth Hankinson,¹ Emily Benbow,² Andrew Sharp³

Strahlentherapie in der Schwangerschaft

- ✓ Brustbestrahlung (IMRT) erlaubt, Dosisbegrenzung 50 Gy
 - Bleischürze für kaudale Körperbereiche
- ✓ Lymphom-Radiotherapie supradiaphragmal (40 Gy) erlaubt
 - Bleischürze s.o.
- Abdominelle Radiotherapie kontraindiziert!
- Individuelle, interdisziplinäre Entscheidung
- Aufschiebung der Radiotherapie auf Postpartalzeit gut zu vertreten?

Tumorthherapie in der Schwangerschaft (n = 1170; 1996-2016)

	Total	No treatment	Any surgery	Chemotherapy	Radiotherapy	Targeted and hormonal therapy*	Other therapy†
Breast	462	116 (25%)	225 (49%)	248 (54%)	12 (3%)	7 (2%)	0
Cervix	147	83 (56%)	32 (22%)	37 (25%)	2 (1%)	0	0
Lymphoma	113	41 (36%)	8 (7%)	66 (58%)	4 (4%)	18 (16%)	0
Ovarian	88	23 (26%)	64 (73%)	21 (24%)	0	0	0
Leukaemia	68	22 (32%)	0	23 (34%)	1 (1%)	7 (10%)	15 (22%)
Gastrointestinal	49	19 (39%)	21 (43%)	16 (33%)	0	0	0
Melanoma	46	12 (26%)	33 (72%)	0	2 (4%)	0	0
Thyroid	37	7 (19%)	30 (81%)	0	1 (3%)	0	0
Brain	21	11 (52%)	10 (48%)	1 (5%)	1 (5%)	0	0
Other	139	57 (41%)	31 (22%)	17 (12%)	6 (4%)	1 (1%)	37 (27%)
Total	1170	391 (33%)	454 (39%)	429 (37%)	29 (2%)	33 (3%)	52 (4%)

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Meta-Analyse: neonatologisches Ergebnis

- Chemotherapie im 2. oder 3. Trimenon (nach der 14. SSW) ist nicht mit signifikanten Problemen in der Fetalentwicklung verbunden, Beendigung der Schwangerschaft nicht nötig

Period of pregnancy	Impact on embryo or fetus	Impact on the perinatal period
First 4 weeks	Either pregnancy loss or no adverse effect	Not known
From 4 weeks to the end of 1st trimester	Malformations in 7%–17% of children born to mothers receiving a single drug and 25% in case of combination therapy	Not known
Second or 3rd trimester	Case reports of reversible fetal heart toxicity for treatment with anthracyclines, particularly when trastuzumab is associated in the regimen	Preterm delivery and low birth weight (11%)
	Malformations are as frequent as in children born to healthy mothers	Myelosuppression (1%–43%, according to time of therapy suspension)

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Spätfolgen für die betroffenen Kinder

Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy

F. Amant, T. Vandenbroucke, M. Verheecke, M. Fumagalli, M.J. Halaska,
I. Boere, S. Han, M.M. Gziri, F. Peccatori, L. Rob, C. Lok, P. Witteveen,
J.-U. Voigt, G. Naulaers, L. Vallaey, F. Van den Heuvel, L. Lagae,
L. Mertens, L. Claes, and K. Van Calsteren, for the International Network
on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP)

- n = 129, Vergleich mit matched control nach 18 bzw. 36 Monaten
- Keine Beeinträchtigung der kognitiven, kardialen oder allgemeinen Entwicklung gegenüber der Kontrollgruppe
- Frühgeburt ungünstig, aber unabhängig von Krebsbehandlung

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Langzeitbeobachtung

Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients

Jorine de Haan, Magali Verheecke*, Kristel Van Calsteren, Ben Van Calster, Roman G Shmakov, Mina Mhallem Gziri, Michael J Halaska, Robert Fruscio, Christianne A R Lok, Ingrid A Boere, Paolo Zola, Petronella B Ottevanger, Christianne J M de Groot, Fedro A Peccatori, Karina Dahl Steffensen, Elyce H Cardonick, Evgeniya Polushkina, Lukas Rob, Lorenzo Ceppi, Gennady T Sukhikh, Sileny N Han, Frédéric Amant, for the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP)*

- n = 1170, davon 779 (67%) während der Schwangerschaft behandelt
- 88% Lebendgeburten, davon 48% vorzeitig
 - Vorzeitigkeit nimmt aber signifikant ab
- Platin => häufiger niedriges Geburtsgewicht

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Pharmakologische Besonderheiten

Verteilungsvolumen, Metabolisierung, Exkretion

- Volumenexpansion um 3-4 Liter (6.-34. SSW)¹:
Plasmavolumen +1200 ml, Ery-Volumen +300 ml,
zusätzlich Placenta und Fötalkreislauf ≥ 2000 ml
 - Albuminkonzentration vermindert
- Erhöhte renale Clearance²
- Raschere hepatische Metabolisierung (CYP 3A4, 2C9, 2A6, UGT), z.B. Taxane und Anthrazykline³

¹Evans SR et al, *Curr Probl Surg* 2012;49:333-388

²Lindheimer IA et al, *Semin Nephrol* 2001;21:173-189

³Berveiller P et al, *Ann Oncol* 2014;25:1869-1870

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Placentagängigkeit

Nachweisbar für die meisten Chemotherapeutika

- Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin
- Cyclophosphamid
- Paclitaxel (minimal)
- 5-FU, Capecitabine
- Oxaliplatin
- Irinotecan/SN38 (Metabolit)
- Vinblastin
- Cytarabin

Übertritt von Tumorthérapeutika in den Fötalkreislauf

Stoffklasse	Wirkstoff	Konzentration im fötalen im Vergleich zum maternalen Kreislauf (%)
Anthrazykline	Doxorubicin	7,5
	Epirubicin	4,0
Taxane	Docetaxel	0
	Paclitaxel	1,5
Alkylanzien	Cyclophosphamid	25,1
Antimetabolite	Cytarabin	56,7
	5-Fluorouracil	28,7
Vinca-Alkaloide	Vinblastin	18,5
Platinderivate	Cisplatin	31-65
	Carboplatin	57,5
Monoklonale Antikörper	Trastuzumab	85
	Pertuzumab	30-40
	Bevacizumab	2-9
	Rituximab	150-328
Tyrosinkinaseinhibitoren	Gefitinib	20
	Erlotinib	25
	Imatinib	31
	Nilotinib	32

Miyamoto S et al, Jpn J Clin Oncol 2016;46:795-804

Abruzzese E et al, J Clin Med 2022;11:1801

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: **Pharmakologische Besonderheiten**

Dennoch keine grundsätzliche Änderung von Dosierungen!

- Chemotherapiedosierung nach aktuellem Körpergewicht
- Carboplatin-AUC unverändert gegenüber nicht-schwangeren Patientinnen

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Zugelassene Systemtherapeutika?

Japanische Fachinformationen:

	Contraindication	Contraindicated in principle	Administered if the benefits of the treatment outweigh the risks	Should not be administered
Cytotoxic agents	Paclitaxel (D) Docetaxel (D) Dacarbazine (C) Methotrexate (oral) (X) Carboplatin (D) Cisplatin (D)			Doxorubicin (D) Epirubicin (D) Daunorubicin (D) Idarubicin (D) Cyclophosphamide (D) 5-FU (D) Methotrexate (iv) (X) Cytarabine (D) Vinblastine (D) Vincristine (D)
Hormonal agent	Tamoxifen (D)			
Molecular targeted agents	Pertuzumab (D) T-DM1 (D) Lapatinib (D) Imatinib (D) Sunitinib (D) Sorafenib (D) Bevacizumab (C)	Gefitinib	Trastuzumab (D) Erlotinib (D) Cetuximab (C) Panitumumab (C) Rituximab (C)	

Risks according to the FDA in brackets:

C, risk cannot be ruled out; D, positive evidence of risk; X, contraindicated in pregnancy.

Lymphomtherapie in der Schwangerschaft

HEMATOLOGIC COMPLICATIONS IN PREGNANCY

How I treat lymphoma in pregnancy

Kieron Dunleavy¹ and Claire McLintock²

„Maternal and fetal outcomes for most women diagnosed with lymphoma during pregnancy are excellent, and **standard curative therapies** are well tolerated for the most part.“

Lymphomtherapie in der Schwangerschaft (1999-2011): Therapieprotokolle

Week Therapy Started	NHL (n = 32)*		HL (n = 24)	
	Therapy	No. of Patients	Therapy	No. of Patients
Second trimester				
13-17	R-CHOP	3	ABVD	4
	CHOP	1	RT	2
	Modified hyper-CVAD†	1	AVD	1
18-22	R-CHOP	4	ABVD	4
	CHOP	1	RT	1
	EPOCH	1		
23-27	R-CHOP	3	ABVD	4
	CHOP	2		
	CHOP + RT	2		
	CHOP/etoposide + RT	1		
	Modified CODOX-M/IVAC ⁺	1		
	RT	1		
Third trimester				
28-30	CHOP	3	ABVD	2
	R-CHOP	2	AVD	2
	R-CHOP + RT with modified CODOX-M/ IVAC ⁺	1	RT	1
31-33	R-CHOP	2	ABVD	3
	Modified ESHAP	1		
34-38	Rituximab and steroids	1	—	

*Evens AM et al (Boston), J Clin
Oncol 2013;31:4132-4139*

Lymphomtherapie in der Schwangerschaft (1999-2011): Ergebnisse

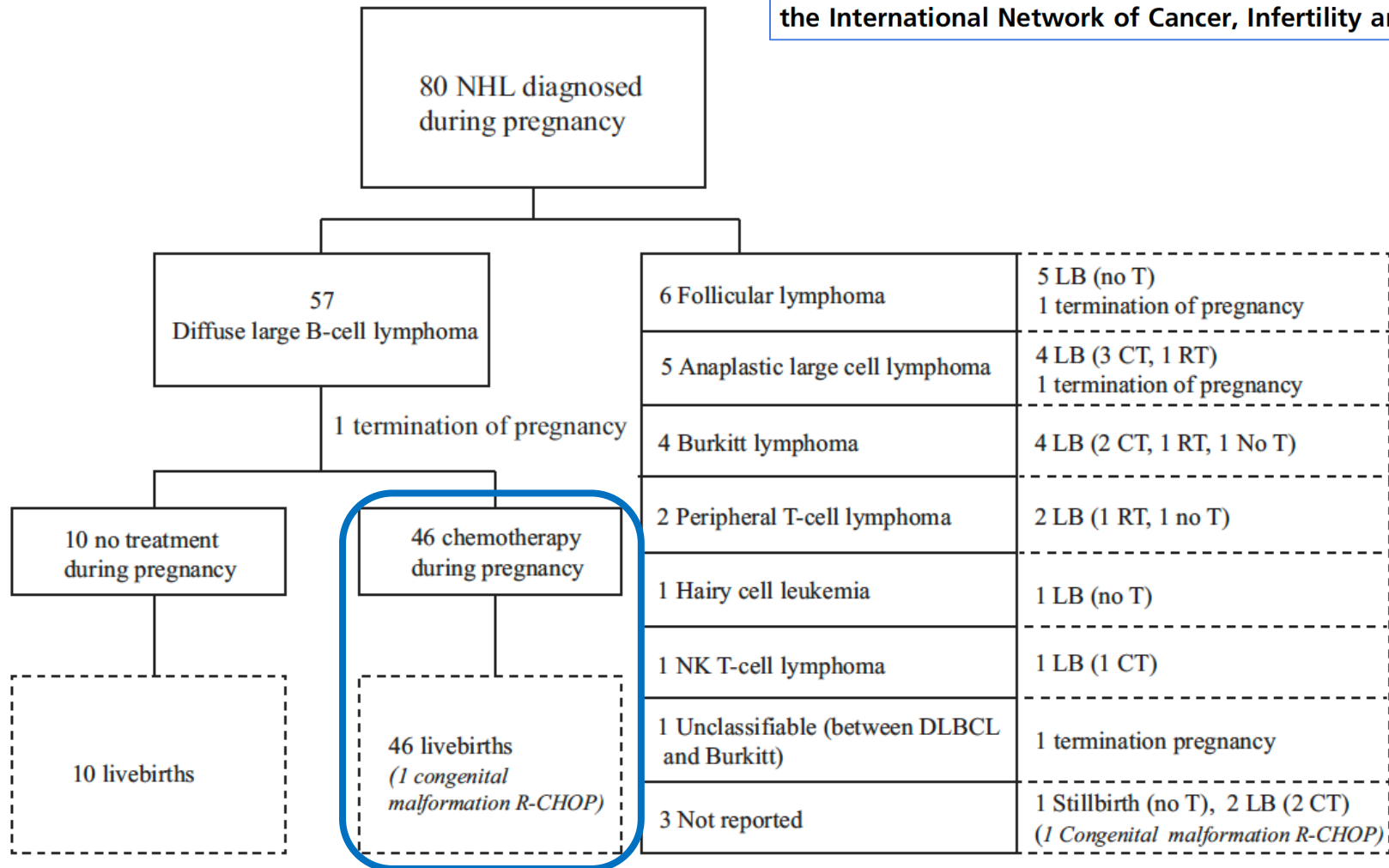
Complication	NHL (n = 41)				HL (n = 31)			
	Antenatal Therapy (n = 28)		No Therapy (n = 13)		Antenatal Therapy (n = 20)		No Therapy (n = 11)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Gestational DM	2	7	0		0		1	9
Pre-eclampsia	3	11	2	15	0		0	
IOL	8	29	4	31	7	35	5	45
PROM	5	18	3	23	0		1	9
Preterm delivery*	17	32	6	40	9	39	5	38
Cesarean section	11	39	7	54	4	20	2	18
Postpartum hemorrhage†	1	4	1	7‡	2	10	0	
NICU admission	5	18	3	23	0		0	
Fetal demise (miscarriage)	1	4	0		0		0	
Malformations	1	4	0		0		0	
Low gestational age§	9	41	1	9	2	10	2	29

*Evens AM et al
(Boston), J Clin Oncol
2013;31:4132-4139*

Lymphomtherapie in der Schwangerschaft

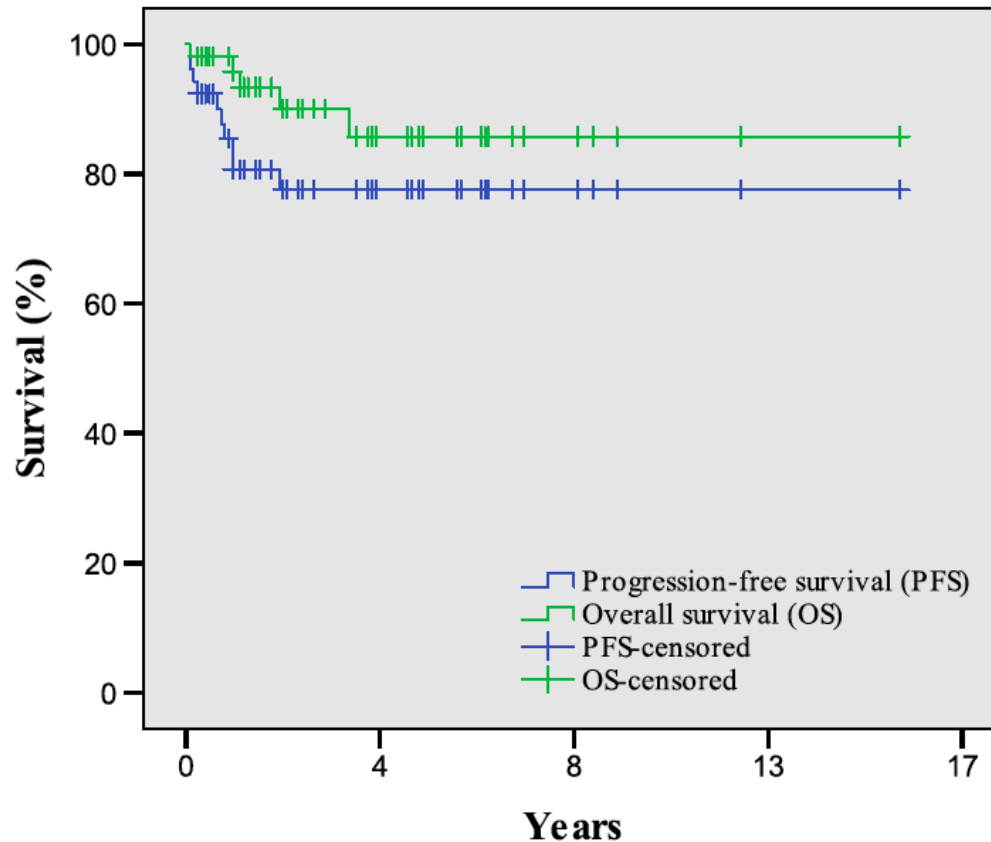
INCIP-Daten 2021

Maternal and neonatal outcomes in 80 patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: results from the International Network of Cancer, Infertility and Pregnancy



Lymphomtherapie in der Schwangerschaft

INCIP-Daten 2021: PFS und OS

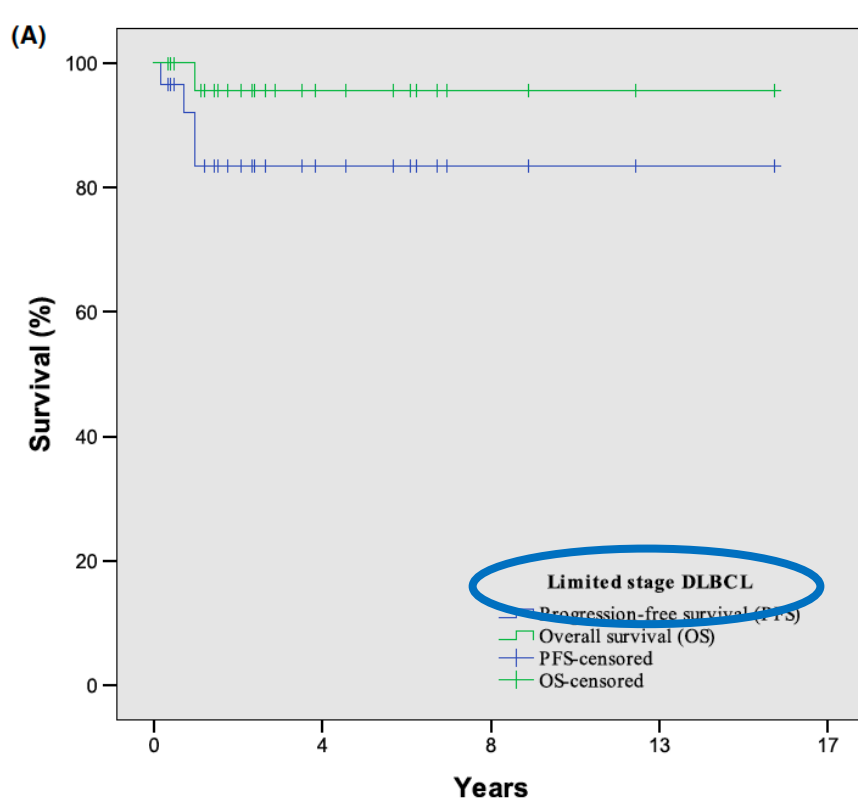


Number at risk (cases censored)

OS	52 (0)	16 (31)	5 (11)	1 (4)	0 (0)
PFS	52 (0)	16 (26)	5 (11)	1 (4)	0 (0)

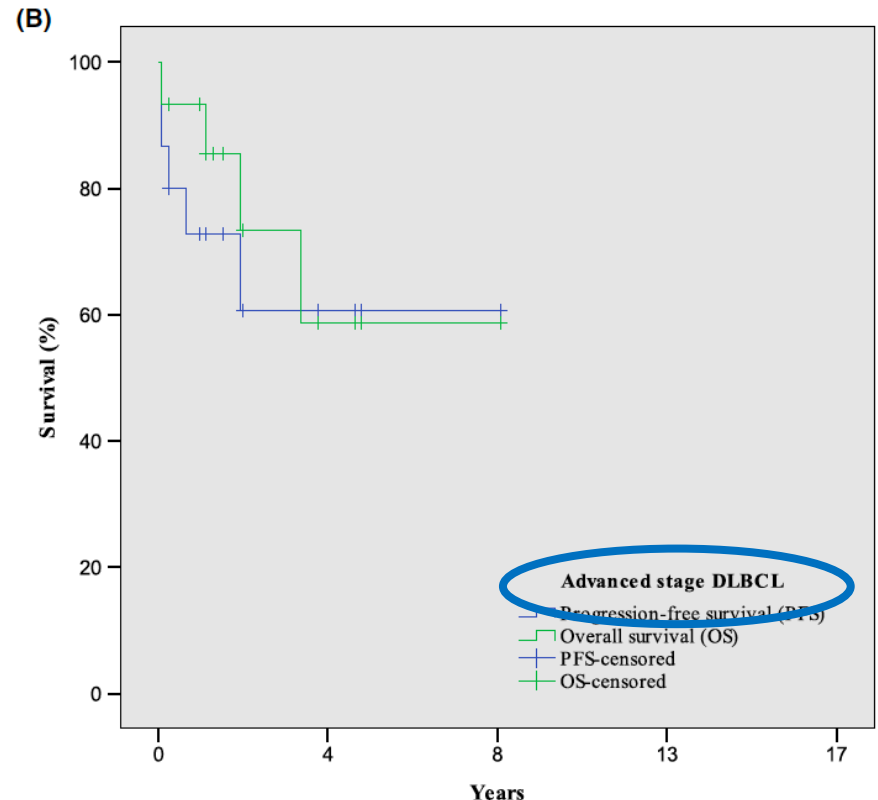
Lymphomtherapie in der Schwangerschaft

INCIP-Daten 2021: PFS und OS nach Stadium



Numbers at risk (cases censored)

	0	4	8	13	17
OS	29 (0)	9 (19)	3 (6)	1 (2)	0 (0)
PFS	29 (0)	9 (16)	3 (6)	1 (2)	0 (0)



Numbers at risk (cases censored)

	0	4	8	13	17
OS	15 (0)	3 (7)	1 (2)	0 (1)	0 (0)
PFS	15 (0)	3 (7)	1 (2)	0 (1)	0 (0)

Lymphomtherapie in der Schwangerschaft
INCIP-Empfehlungen 2021

„In conclusion, **standard treatment for DLBCL** can be offered to pregnant patients in **obstetric centres.**“

Lymphomtherapie in der Schwangerschaft: Onkopedia-Leitlinie zum DLBCL 2021

- Bei Auftreten eines aggressiven Lymphoms im **ersten** Trimenon wird ein Schwangerschaftsabbruch empfohlen (...). Im **zweiten und dritten** Trimenon ist das Risiko gering
- Als **Standardtherapieschema** eignet sich das R-CHOP-Protokoll
- Antimetabolite (z.B. MTX) dürfen wegen des Risikos fetaler ZNS-Schäden nicht verwendet werden
- Bei Auftreten des Lymphoms in der Spätschwangerschaft und wenig aggressivem Verlauf kann die Behandlung auf einen Zeitpunkt nach der Geburt verschoben werden

Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting

Michael Lishner, Irit Avivi, Jane F. Apperley, Daan Dierickx, Andrew M. Evens, Monica Fumagalli, Irena Nulman, Fuat S. Oduncu, Fedro Alessandro Peccatori, Susan Robinson, Kristel Van Calsteren, Tineke Vandenbroucke, Frank Van den Heuvel, and Frederic Amant

- Bei Notwendigkeit einer Glukokortikoidtherapie sollten **Prednisolon und Methylprednisolon** bevorzugt eingesetzt werden

Corticosteroid	Equivalent Dose, mg*	Placental Transfer	Placental Metabolism
Cortisone	31	Efficient	Extensive
Hydrocortisone	25	Efficient	Extensive
Prednisone	6	Efficient	Extensive
Prednisolone	6	Poor	Extensive
Triamcinolone	5	Efficient	Resistant
Methylprednisolone	5	Poor	Extensive
Betamethasone	1	Efficient	Resistant
Dexamethasone	1	Efficient	Resistant

AML-Therapie bei Schwangeren

- **Lit.-Review:** 138 Fälle publiziert 1955-2013
- 58% Anthrazyklin/Cytarabin-basierte Therapie
- CR-Rate: 91%
- Langzeitüberleben der Mütter ca. 30% (niedrige Rate risikoadaptierter Konsolidierung und allogener SCT)
- Lebendgeburten 87%, dabei 16% Komplikationen
- **Standardtherapie** während Schwangerschaft sicher und effektiv
- Hochrisikopatientinnen frühzeitig zur **allo-SCT** vorstellen

APL bei Schwangeren (n = 92)


- Systematischer Literatur-Review
- Remissionsinduktionstherapie mit ATRA (32%) oder ATRA + Chemotherapie (43%)
- CR-Rate 89%
- **Respiratorisches Distress-Syndrom** bei 12 von 16 Neugeborenen mit neonatalen Komplikationen
 - *Glukokortikoide empfohlen*

DGHO: APL bei Schwangeren (2020)


- Im **zweiten und dritten Trimenon** bestehen **keine Kontraindikationen** gegen eine kombinierte Behandlung mit ATRA und Anthrazyklinen
- Bei Schwangeren mit APL in **niedrigem oder intermediärem** Risiko kann eine **Monotherapie mit ATRA** durchgeführt werden
- Bei Patientinnen der **Hochrisiko-Gruppe** ist eine Kombinationstherapie von **ATRA und Anthrazyklinen** (vorzugsweise **Daunorubicin**) trotz der damit verbundenen Risiken indiziert

DGHO: CML bei Schwangeren

- Eine Schwangerschaft ist unter der **TKI-Therapie** wegen des teratogenen Risikos **nicht möglich**
- Alternativ kann **IFN** in einer Dosis von 3x3 Mio IE/Woche eingesetzt werden, sollte allerdings in der Stillphase abgesetzt werden.
- PEG-IFN sollte wegen der Akkumulation von Polyethylenglykol in der Schwangerschaft möglichst nicht eingesetzt werden.



onkopedia

onkopedia leitlinien 

Chronische Myeloische Leukämie (CML)

Onkopedia 2022: CML bei Schwangeren

Remissionserhaltung während der Schwangerschaft ohne Verwendung von TKI:

- Eine **Therapieunterbrechung** nur bei einer stabilen molekularen Remission mit einem BCR-ABL1-Transkript-Spiegel $< 0,01\%$ zu empfehlen
- Bei einer stabilen Situation über 3-6 Monate ist die Remissionserhaltung über eine 9-monatige Schwangerschaft wahrscheinlich
- Geht in der Therapiepause bei einer Schwangeren die molekulare Remission verloren, sollte die Zeit bis zur Entbindung **ohne TKI-Wiederaufnahme überbrückt** werden, nötigenfalls mit Interferon-alpha.



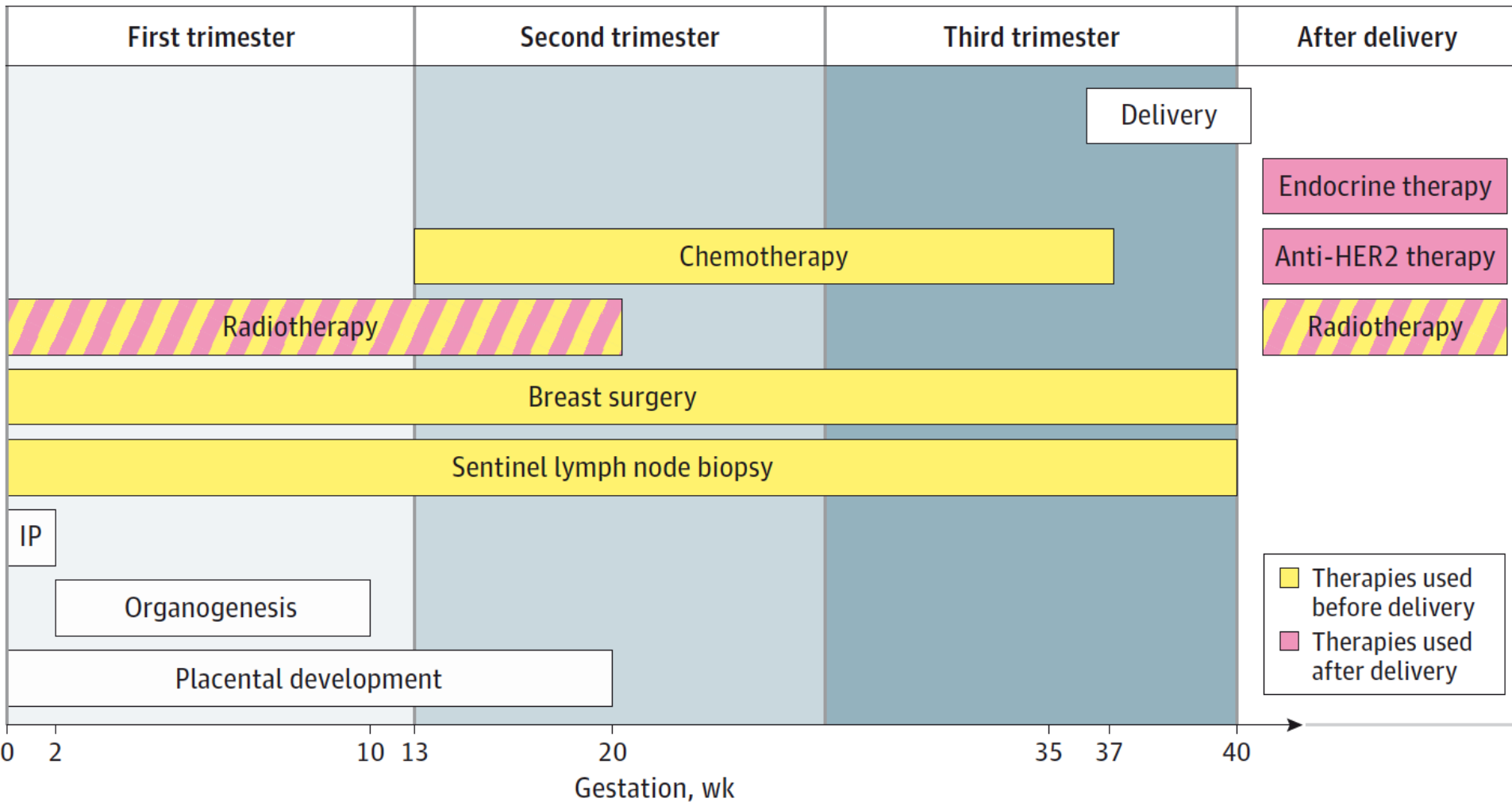
Mammakarzinom bei Schwangeren

Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls

Frédéric Amant^{a,b,c,*}, Valentina Nekljudova^d, Charlotte Maggen^{a,e},
Fenja Seither^d, Patrick Neven^f, Elyce H. Cardonick^g,
Sabine Schmatloch^h, Kristel Van Calsterenⁱ, Tatjana Cordes^j,
Jorine de Haan^k, Christianne A.R. Lok^c, Felix Flock^l, Ingrid A. Boere^m,
Mina M. Gziriⁿ, Christine Solbach^o, Hanne Lefrère^a,
Andreas Schneeweiss^p, Isabell Witzel^q, Sabine Seiler^d, Sibylle Loibl^d

- 662 schwangere und 2081 nicht-schwangere Pat.
- Schwangere: häufiger Stad. II (60.1 vs 56.1%, $p = 0.035$), G3-Tumor (74.0 vs 62.2%, $p < 0.001$), HR-negative Tu. (48.4 vs 34.0%, $p < 0.001$) oder triple-negative BC (38.9 vs 26.9%, $p < 0.001$)
- Medianes FU 66 Mo: **DFS und OS vergleichbar** (DFS: HR 1.02, 95% CI 0.82-1.27, $p = 0.83$; OS: HR 1.08, 95% CI 0.81-1.45, $p = 0.59$)

Mammakarzinom: Therapieoptionen bei Schwangeren



Mammakarzinom bei Schwangeren: Onkopedia 2022

- **Molekular zielgerichtete** Therapien (PARP-Inhibitoren, CDK4-/6-Inhibitoren, Lapatinib, Neratinib, Tucatinib, PI3Kinase-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren) und **monoklonale Antikörper** (Bevacizumab, Trastuzumab, Pertuzumab, PD1-/PD-L1-Inhibitoren oder Sacituzumab govitecan) sind **kontraindiziert**
- Gleiches gilt für selten eingesetzte Substanzen wie Capecitabine, Eribulin oder Vinorelbin, für die keine belastbaren Daten zum Einsatz bei Schwangeren vorliegen
- Standardempfehlungen wie AWMF

Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

- **132 schwangere Pat. und 256 Kontrollpat.**
- Diagnose: median 18.4 SSW (range 7-39)
- Stadien: 14.4% IA, 47.0% IB1, 18.9% IB2, 19.7% II-IV
- 17.4% OP, 16.7% neoadjuvante Chemotherapie, 26.5% Therapieaufschub, 12.9% vorzeitige Entbindung, 26.5% Schwangerschaft beendet
- Medianes Follow-up: 84 Mo.
- HR für Schwangerschaft bezgl. PFS: 1.18 (95% CI 0.74-1.88)
- **Prognose ähnlich wie bei nicht-schwangeren Pat.**

Taxane + Platin zur Zervixkarzinomtherapie in der Schwangerschaft

- Literatur-Review 2000-2017 (8 Publikationen)
- 14 Fallberichte zu Paclitaxel + Platin
- Normale Geburten, keine Komplikationen
- Cisplatin (n = 13), Carboplatin (n = 1)

Gynäkologische Malignome in der Schwangerschaft



Annals of Oncology 30: 1601–1612, 2019
doi:10.1093/annonc/mdz228
Published online 21 August 2019

REVIEW

Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting

F. Amant^{1,2*}, P. Berveiller³, I. A. Boere⁴, E. Cardonick⁵, R. Fruscio⁶, M. Fumagalli^{7,8}, M. J. Halaska⁹, A. Hasenburg¹⁰, A. L. V. Johansson¹¹, M. Lambertini^{12,13}, C. A. R. Lok¹, C. Maggen², P. Morice¹⁴, F. Peccatori¹⁵, P. Poortmans¹⁶, K. Van Calsteren¹⁷, T. Vandenbroucke², M. van Gerwen^{1,18}, M. van den Heuvel-Eibrink¹⁸, F. Zagouri¹⁹ & I. Zapardiel²⁰

Gyn. Malignome in der Schwangerschaft

Table 2. Recommendations for systemic treatment and supportive medication

- Dosing of chemotherapeutic drugs during pregnancy should be based on actual weight.
- The same dose/m² or dose/kg² should be used as in nonpregnant patients.
- Chemotherapy is contra-indicated in the first trimester of gestation to avoid interference with organogenesis; fetal benefit of treatment delay until the second trimester should be balanced against maternal risk.
- After 14 weeks of gestation, administration of a number of anticancer drugs is feasible including taxanes, platinum agents, anthracyclines, etoposide and bleomycin.
- Chemotherapy is not recommended beyond 35 weeks: it is important to give a 3-week window between the last cycle of chemotherapy and delivery to allow both maternal and fetal bone marrow to recover.
- Anti VEGF and other antiangiogenic drugs are contraindicated during pregnancy.
- Until safety data are available, targeted therapies should be avoided during pregnancy.
- Metoclopramide, 5HT₃ antagonists, ranitidine, proton pump inhibitors, methylprednisolone, prednisolone or hydrocortisone can be used if necessary.

Table 3. Chemotherapy regimens used for cancer during pregnancy

Tumor type	Preferred regimen
Cervical cancer	Paclitaxel/carboplatin weekly or 3-weekly
Epithelial ovarian cancer	Paclitaxel/carboplatin 3 weekly
Nonepithelial ovarian cancer	(Bleomycine/) etoposide/cisplatin (BEP or EP)

Gyn. Malignome in der Schwangerschaft: Strahlentherapie vermeiden

Table 4. Recommendations for radiation oncology teams treating pregnant gynecological cancer patients

- Any radiation treatment to the pelvic region will deliver a significant dose to the fetus and should therefore be avoided if pregnancy is to be continued.
- Doses in the therapeutic range, starting from the first fraction, will lead to fetal death.
- The probability for a new pregnancy after successful cancer treatment decreases with the delivered radiation dose to the uterine structures.
- If radiation therapy is indicated after termination of pregnancy, it is advised that the ovaries are marked with radiological visible clips to guide ovary-sparing radiation therapy to decrease the risk of premature menopause.

Melanomtherapie in der Schwangerschaft

Melanoma in pregnancy: Diagnosis and management in early-stage and advanced disease

Thomas J. Carter ^{a,1}, Christina George ^{b,1}, Catherine Harwood ^c,
Paul Nathan ^{a,*}

- Chemotherapie kontraindiziert (ohnehin nahezu unwirksam)
- Immuntherapie und molekular zielgerichtete Therapie nur in lebensbedrohlichen Stadien IV
- CTs vermeiden

Melanomtherapie mit TKI oder ICI in der Schwangerschaft

Fallbericht Vemurafenib: „*uncomplicated vaginal delivery of a female infant with a birth weight of 2510 g (67th percentile) and APGAR scores of 9 and 9*“

Pagan M et al, Case Rep Womens Health 2019;24:e00142

Fallbericht Nivolumab: „*uneventful pregnancy, followed by spontaneously premature labour, and delivered by caesarean section at 33 weeks' gestation. The foetus had moderate intrauterine growth restriction, as well as congenital hypothyroidism, which possibly constitutes the first documented case of foetal immune-related adverse event from maternal anti-PD1 exposure.*“

Xu W et al, Melanoma Res 2019;29:333-7

Fallbericht Nivolumab + Ipilimumab: „*7 weeks pregnant; favorable pregnancy outcome*“

Burotto M et al, Semin Oncol 2018;45:164-169

Clinical challenges of glioma and pregnancy: a systematic review

A. van Westrhenen^{1,2,3}  · J. T. Senders^{1,2} · E. Martin^{1,2} · A. C. DiRisio² · M. L. D. Broekman^{1,2,4}

- 27 Studien mit 316 Patientinnen
- „No known effect of pregnancy on survival in low-grade glioma patients
- **Pregnancy can provoke clinical deterioration and tumor growth on MRI**
- No benefit of cesarean section over vaginal delivery, with respect to adverse events in mother or child“

Darmkrebstherapie in der Schwangerschaft

- Review: Inzidenz = 0.8 auf 100.000
- n = 41, davon 30 fortgeschritten
- 51.2% Chirurgie, 29.3% Chemotherapie
- 80.5% normale Geburten, 78.8% vorzeitig
- 2-Jahres-Überleben 64.4%
- „Similar prognosis“

Supportivtherapie in der Schwangerschaft

- Antiemetika: MCP und 5-HT3-Antagonisten sind **sicher**
 - Aprepitant: keine Daten verfügbar¹
- Antibiotika: Aminoglykoside, Trimethoprim und Tetracycline vermeiden^{2,3}
- G-CSF wahrscheinlich unproblematisch^{2,3}
- Niedermolekulare Heparine können prophylaktisch und therapeutisch eingesetzt werden^{2,3}
- Bisphosphonate: keine Empfehlung – aber bei 51 Fällen keine Schäden bei Neugeborenen⁴

¹<https://www.drugs.com/pregnancy/aprepitant.html>;

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022023s017lbl.pdf

²Lishner M et al, *J Clin Oncol* 2015;34:501-508, ³Zagouri F et al, *BMC Preg Child* 2020;20:747

⁴Djokanovic N et al, *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:1146-1148

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Wann darf man behandeln?

- Erstes Trimenon: hohe Rate von Mißbildungen und Fehlgeburten => abzuraten
- Zweites Trimenon: gering erhöhte Rate von Fehlgeburten, Wachstumsverzögerungen, geistiger und körperlicher Minderentwicklung
- Drittes Trimenon: weitgehend vergleichbar mit normalem Schwangerschafts- und Entwicklungsverlauf; wenn Frühgeburt, dann typische Probleme
- Möglichst ≥ 3 Wo. Intervall zwischen Chemotherapie und Entbindung

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren: Register!

- Es wird empfohlen, die Daten zur Behandlung und zum Verlauf von Tumorerkrankungen bei Schwangeren in etablierte Register einzubringen
- Für das Mammakarzinom: BCP-Register der German Breast Group (www.gbg.de)
- Für alle anderen Karzinome: INCIP-Register (www.incipregistration.be)

Medikamentöse Tumorthherapie bei Schwangeren

Stand:

Juli 2022

Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments

Erstellung der Leitlinie:

Regelwerk Interessenkonflikte

Autoren:

Georg Maschmeyer, Ralf Dittrich, Tanja Fehm, Inken Hilgendorf, Sibylle Loibl

Beteiligte

Fachgesellschaften:

DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

OeGHO
Österreichische Gesellschaft für
Hämatologie & Medizinische Onkologie

SGHSSH

SSMO
SSOM
SGMO

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

