

**Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen
Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie**

Wien, 28. September - 2. Oktober 2018

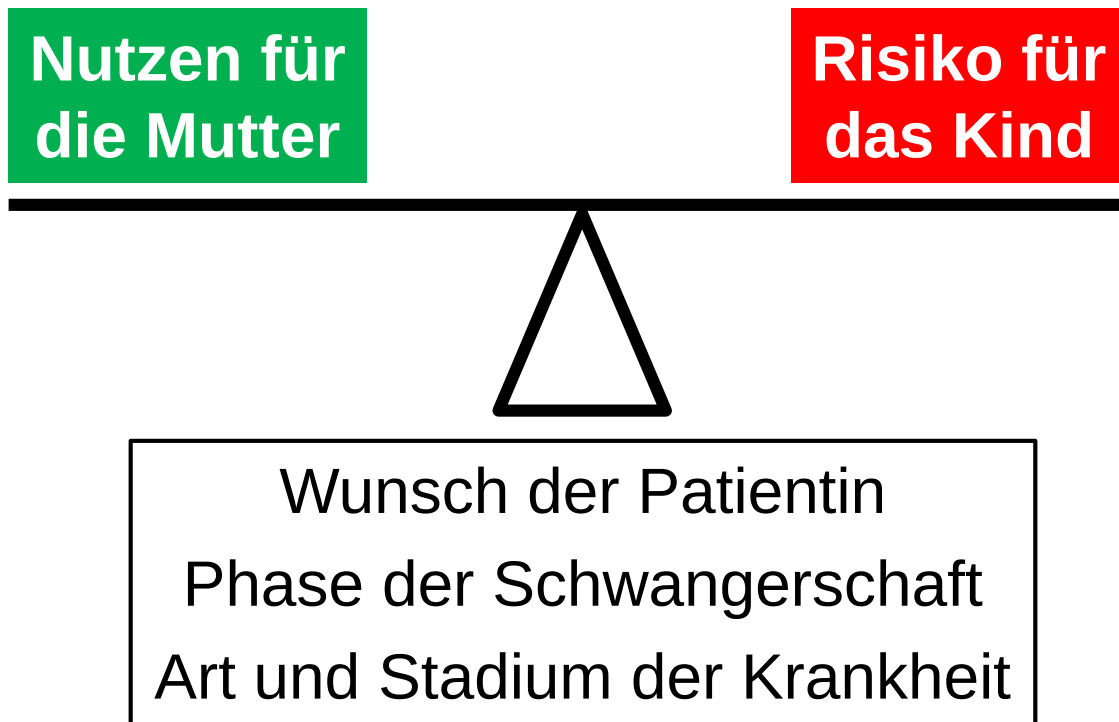
Hodgkin: Therapiestandards 2018
Die schwangere HL Patientin

Ulrich Dührsen
Klinik für Hämatologie
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen

Die schwangere Krebspatientin

Die schwangere Krebspatientin

Das Problem



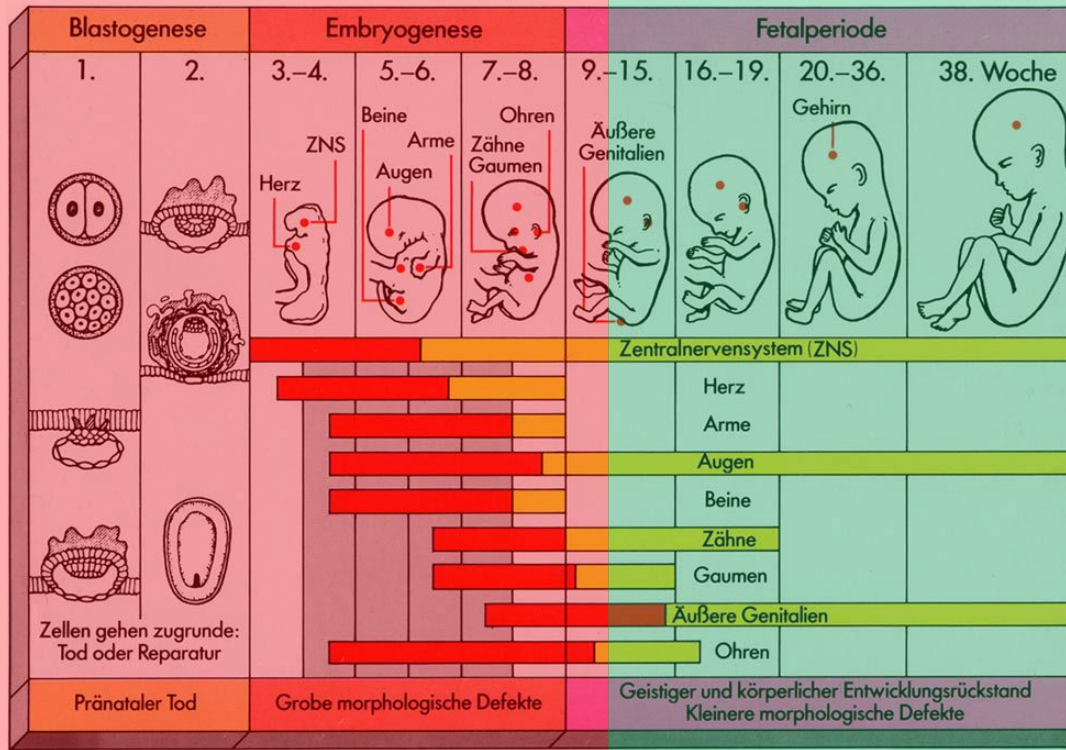
Phasen der Schwangerschaft

Empfänglichkeit für teratogene Einflüsse

1. Trimenon

Frühabort
Missbildungen

- ZNS
- Augen
- Ohren
- Zähne
- Gaumen
- Herz
- Extremitäten
- Genitalien



2./3. Trimenon

Entwicklungs-
verzögerung
Organfunktions-
störungen

- ZNS
- Augen
- Ohren
- Zähne
- Gaumen
- Genitalien

■ Phasen höchster Sensibilität

■ Phasen geringerer Sensibilität

● häufige Wirkstellen von Teratogenen

Chemotherapie in der Schwangerschaft

Auswirkungen in verschiedenen Lebensphasen



In utero

Malformation
Preterm labour
Preterm premature rupture
of the membranes
Small for gestational age

Birth

Prematurity
Small for gestational age
Haematological problems
Cardiac problems

Childhood

General health problems
Neurocognitive dysfunctions
Behavioural problems
Hearing impairment
Cardiac problems
Dental problems

Adulthood

Fertility problems
Cancer

Chemotherapie im 1. Trimenon

Teratogene Einflüsse – Abort und Missbildungen

Literatursuche - akute Leukämien oder Lymphome

Eigene Patientinnen

364	Patientinnen im 1. Trimenon	58
45 (12%)	Fehl- / Totgeburt	4 (7%)
118 (32 %)	Schwangerschaftsabbruch	0 (0 %)
196 (54 %)	Lebendgeburt	54 (93 %)
59 (30 %)	Frühgeburt	4 (7 %)
87 (44 %)	Niedriges Gestationsgewicht	10 (19 %)
25 (13 %)	Missbildungen (8 - 25 %; spontan: 4 %)	0 (0 %)

Chemotherapie im 2. und 3. Trimenon

Befunde bei Geburt und im Verlauf (bis 18 Jahre)

70 in utero exponierte Kinder

Bei Geburt

Keine Missbildungen

100% Neugeb.-untersuchung normal

91 % neurolog. Untersuchung normal

Alter 1 - 18 Jahren

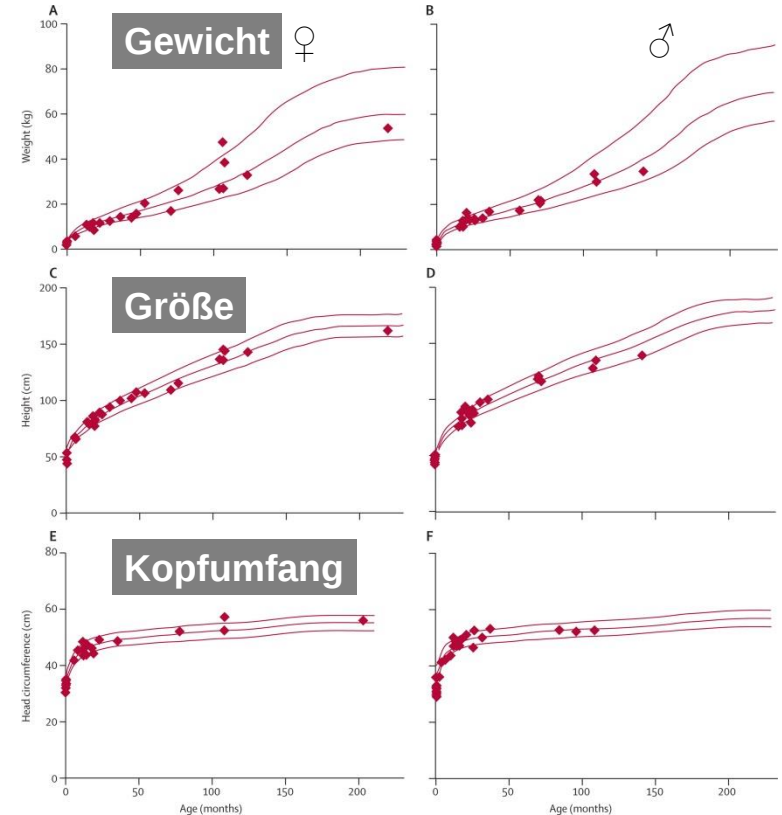
100 % EKG und Herzecho normal

Alter 5 - 17 Jahren

86 % Hörvermögen normal

Körperliche, geistige, soziale Entwicklung

97 % normal



Chemotherapie im 2. und 3. Trimenon

Befunde bei Geburt und im Verlauf (bis 18 Jahre)

70 in utero exponierte Kinder

Bei Geburt

Keine Missbildungen
100% Neugeb.-untersuchung normal
91 % neurolog. Untersuchung normal

Alter 1 - 18 Jahren

100 % EKG und Herzecho normal

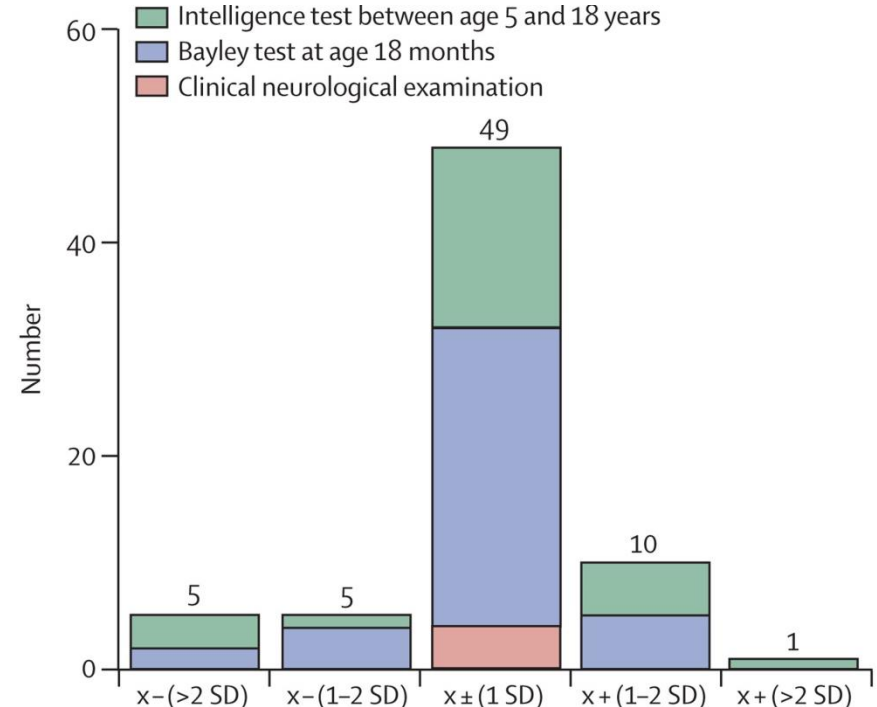
Alter 5 - 17 Jahren

86 % Hörvermögen normal

Körperliche, geistige, soziale Entwicklung

97 % normal

Neurokognitive Funktionen



Chemotherapie im 2. und 3. Trimenon

Kognitive Funktionen: Problem Frühgeburt

70 in utero exponierte Kinder

SSW der Entbindung Anteil Patienten

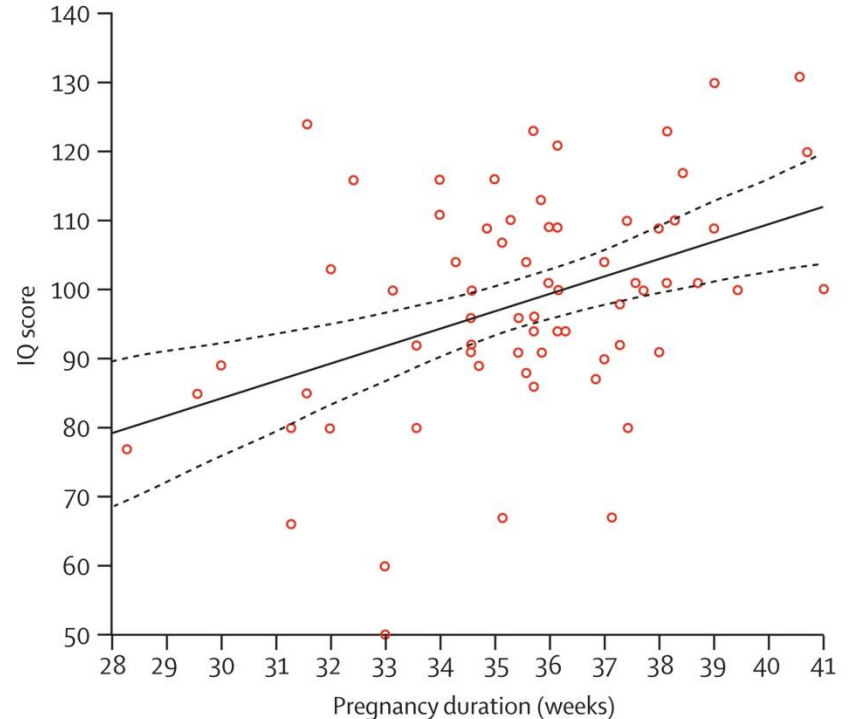
28 - 31	7 (10 %)
32 - 34	9 (13 %)
34 - 37	31 (44 %)
≥ 37	23 (33 %)

56 % iatrogene Geburtseinleitung!

Schwangerschaftsdauer

+ 12 IQ-Punkte pro Gestationsmonat

Intelligenz ~ Schwangerschaftsdauer



Strahlentherapie in der Schwangerschaft

Grenzdosis für ungünstige Effekte: 0.1 – 0.2 Gy

Time after conception (weeks)	Effect	Risk per 0.01 Gy	Spontaneous frequency
0–2	Prenatal death*	0.01–0.001	0.3–0.6
3–8	Malformation*	0.005†	0.06
8–15	Mental retardation IQ decrease‡	0.004	0.005
16–25	Mental retardation IQ decrease§	0.001	0.005
0–38	Leukaemia, solid tumours in childhood	0.003–0.004	0.002–0.003

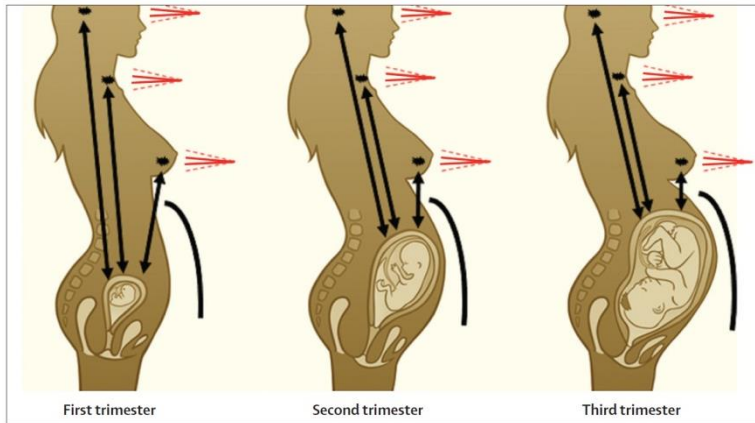
*Based on experimental data.¹² †Above threshold dose of 0.1–0.2 Gy.¹² ‡Reduction of 21 IQ points per 1 Gy above threshold of about 0.05 Gy;^{13,14} threshold dose for mental retardation about 0.06 Gy;¹⁵ §Reduction of 13 IQ points per 0.1 Gy above threshold dose of about 0.05 Gy;^{13,14} threshold dose for mental retardation about 0.25 Gy.¹⁵

Table 1: Effects and risks after exposure to ionising radiation in utero, and spontaneous frequency (without exposure)

Strahlentherapie in der Schwangerschaft

Grenzdosis für Missbildungen und Retardierung: 0.1 – 0.2 Gy

Schwangerschaftsphase, Abschirmung



Maternal dose (Gy)	Fetal dose (Gy)	Pregnancy trimester	n	Delivery	Ref
Breast carcinoma*					
50	0.160	3	1	Healthy boy	27
50	0.14–0.18	3	1		28
46	0.039	1	1	Healthy boy	29
Hodgkin's disease*					
35–40	0.014–0.055 (6 MV) 0.100–0.136 (cobalt)	1–3	16	Healthy babies/ no malignant disease	25
19	0.09–0.42, head 0.114	3	1	Healthy child at age 8 years	33
15–20	0.020–0.50	2–3	7	Healthy children at age 6–11 years	34
			16	Healthy babies	36
35	<0.1	2	1	Healthy child	37
Brain tumours, head and neck cancer†					
64	0.027–0.086	2	1	Healthy baby	33
45	0.020	1	1		41
25	0.0015–0.0031	3	1		42
30	0.003	2	1	Healthy boy at age 3 years	43
68	0.06	3	1	Healthy girl at age 2.5 years	44
78.2	0.030	3	1	Healthy girl at age 1.5 years	44
66	0.033–0.086*	3	1		45

*With shielding. †Without shielding.

Table 2: Total dose, fetal dose and outcome of pregnant patients undergoing radiotherapy

Krebs bei der Mutter während der Schwangerschaft

Fall-Kontroll-Studie

129 exponierte Kinder und 129 Kontrollen, Untersuchung nach 18 und 36 Mo.

	<u>In utero Exponierte</u>	<u>Kontrollen</u>
Alter (Monate)	22 (12 - 42)	22 (12 - 42)
Entbindungsalter (Wochen)	36 (27 - 41)	36 (27 - 41)
Geburtsgewicht (g)	2705 (720 - 4690)	2755 (1100 - 4905)
Niedriges Gestationsgewicht	28/127 (22.0 %)	19/125 (15.2 %)
Alter der Mutter	33.4 (19.6 - 43.5)	31.0 (20.6 - 40.2)
Exposition Chemotherapie	96 (74.4 %)	- - -
Exposition Radiotherapie	11 (8.5 %)	- - -
Exposition Chirurgie	13 (10.1 %)	- - -
Keine Behandlung	14 (10.9 %)	- - -

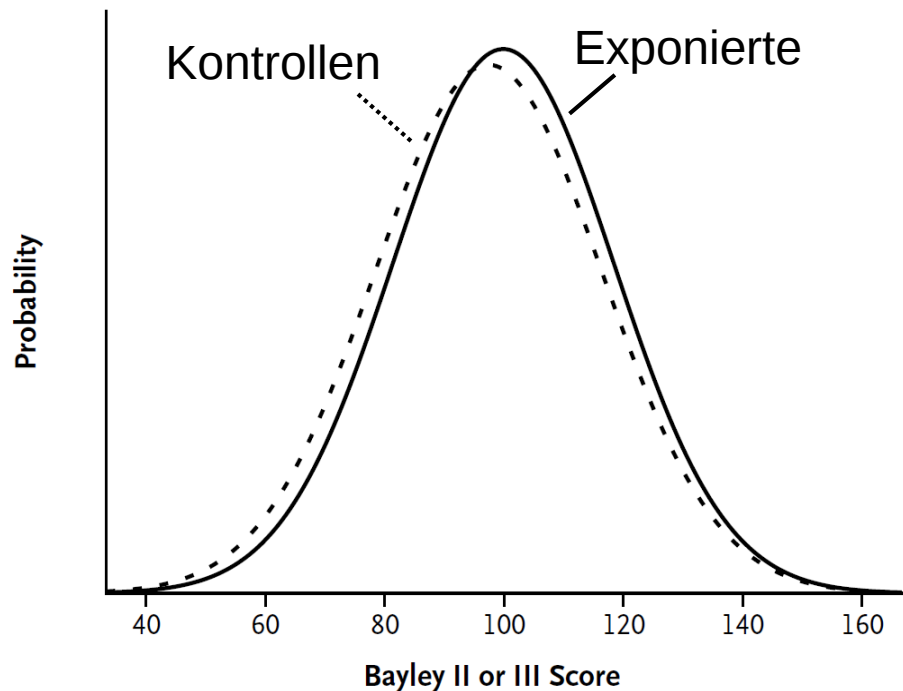
Krebs bei der Mutter während der Schwangerschaft

Fall-Kontroll-Studie

Kognitive Entwicklung (Bayley Scale)

Körperliche Entwicklung

	<u>Exponierte</u>	<u>Kontrollen</u>
Alter (Jahre)	3.11	3.15
KOF (m ²)	0.63	0.62
Puls (min ⁻¹)	99	98
Blutdruck (Hg)	99/62	97/56
LVEF (%)	65	66

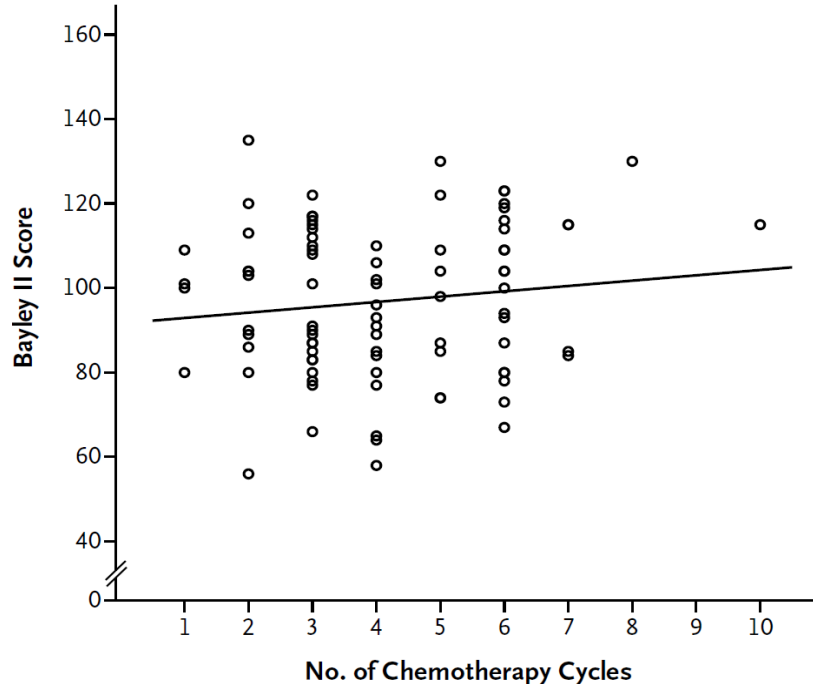


Krebs bei der Mutter während der Schwangerschaft

Fall-Kontroll-Studie

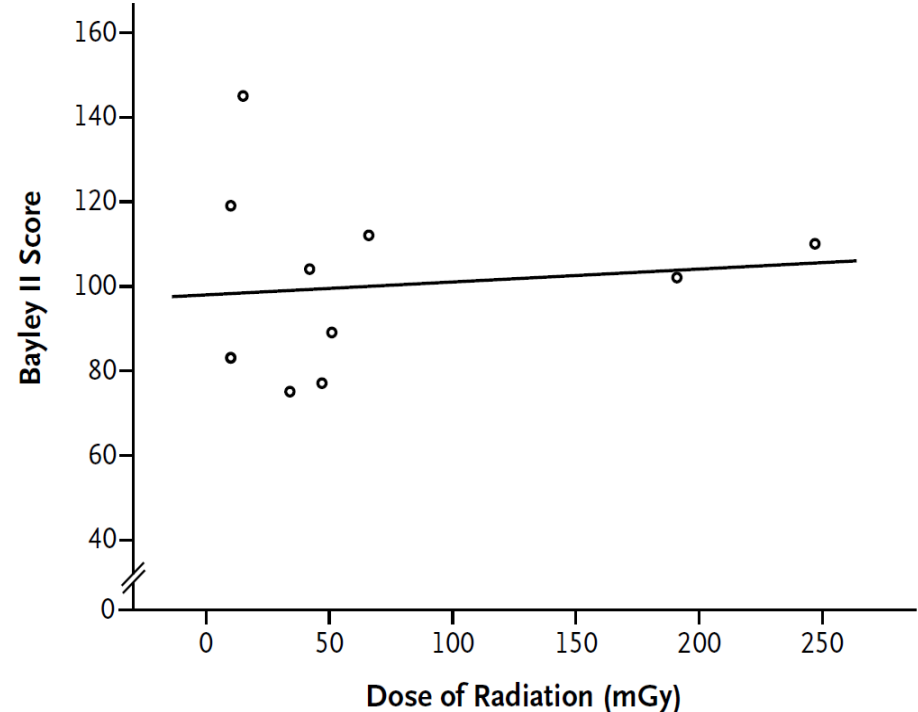
Kognitive Entwicklung - Chemotherapie

Chemotherapy Cycles during Pregnancy



Kognitive Entwicklung - Strahlentherapie

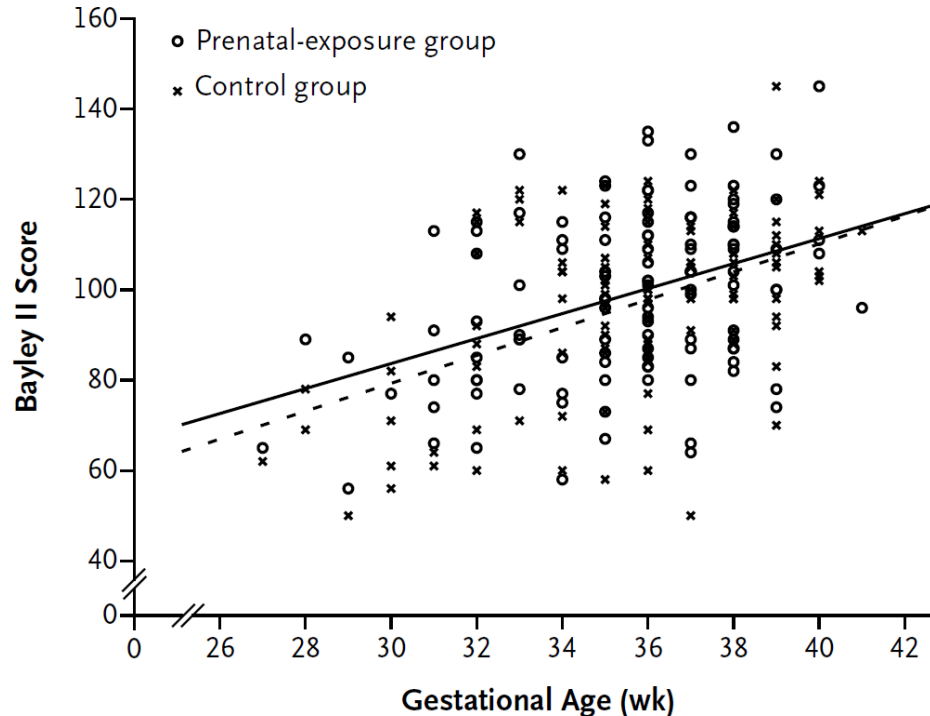
Estimated Fetal Dose of Radiation



Krebs bei der Mutter während der Schwangerschaft

Fall-Kontroll-Studie: Kognitive Funktionen – Problem Frühgeburt

Kognitive Entwicklung ~ Schwangerschaftsdauer



Chemo- / Strahlentherapie in der Schwangerschaft

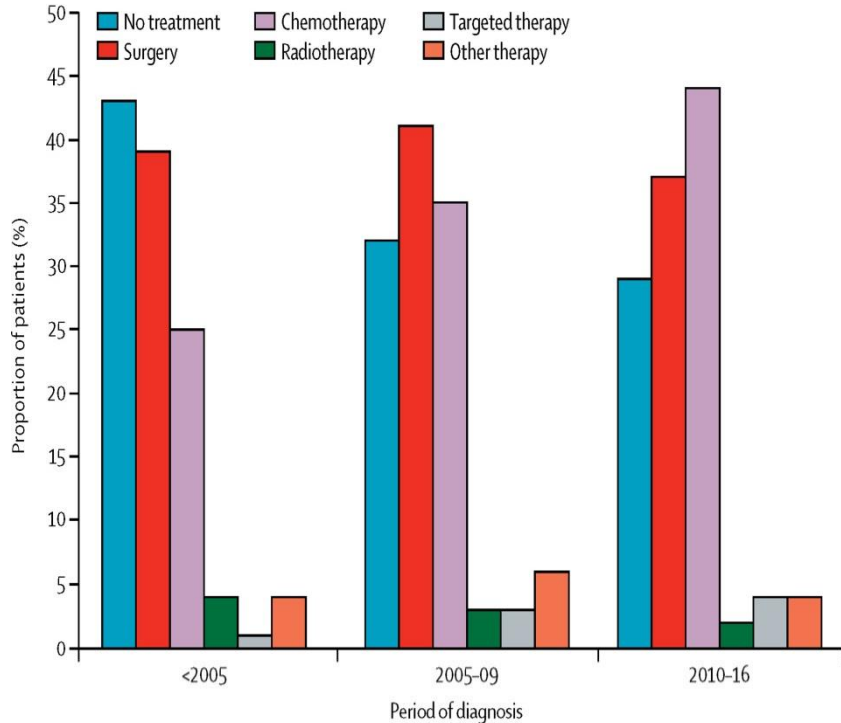
Fazit

1. Trimenon	keine Chemo- / Strahlentherapie
2./3. Trimenon	Chemotherapie in üblicher Dosis möglich (kein Methotrexat!) Strahlentherapie zervikal und axillär möglich (Abschirmung des Abdomens)
Letzte Therapie	3 Wochen vor der Entbindung (cave Neutropenie)
Entbindung	so spät wie möglich (Entbindungstermin ~ kognitive Entwicklung)

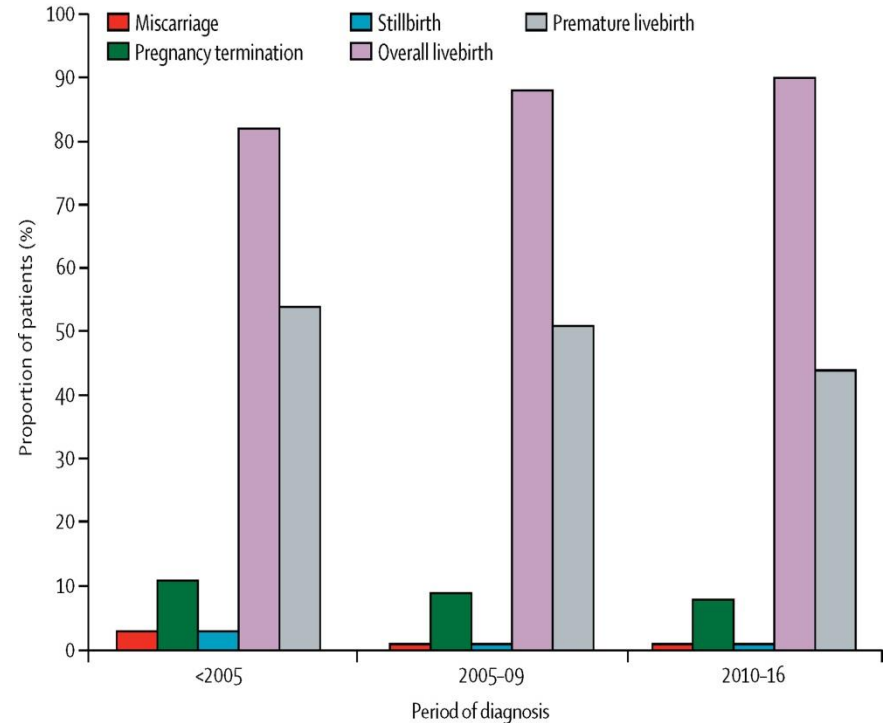
Chemotherapie in der Schwangerschaft

Zunehmender Einsatz

Behandlung der Mutter



Schicksal des Kindes



Die schwangere HL Patientin

Die schwangere HL Patientin

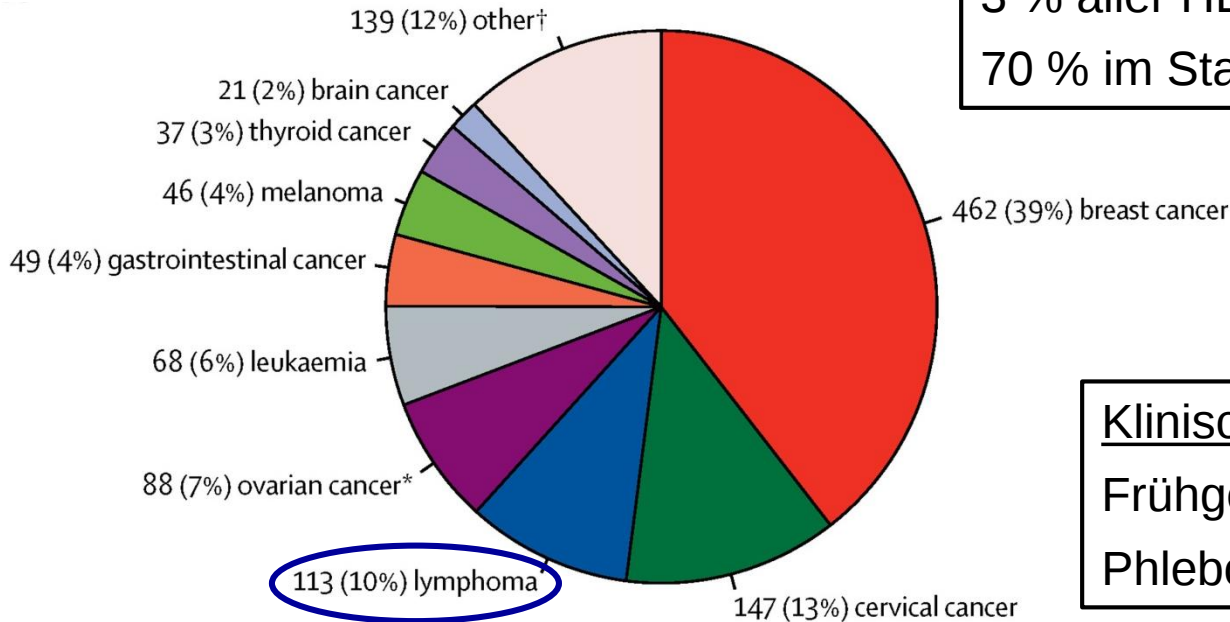
Das Problem



Die schwangere HL Patientin

Ein nicht so seltenes Problem

Krebserkrankungen in der Schwangerschaft



HL-Häufigkeit: 8 : 100.000 Geburten
3 % aller HL-Patienten sind schwanger
70 % im Stadium I oder II

Klinische Assoziationen

Frühgeburt 2-mal so häufig

Phlebothrombose 8-mal so häufig

Die schwangere HL Patientin

Diagnostik und Behandlungsstrategie

Diagnosesicherung	Lymphknotenbiopsie / - resektion Ggf. Knochenmarkbiopsie
Stadieneinteilung	Röntgenuntersuchung des Thorax Ultraschalluntersuchung des Abdomens Ggf. Magnetresonanztomographie (<u>ohne</u> Gadolinium-Kontrast!)
Behandlungsstrategie	Schwangerschaftsabbruch Abwartendes Verhalten (therapiefreie Beobachtung) ,Bridging‘ zum 2. Trimenon / zur Entbindung (Glukokortikosteroide, Vinblastin) Standardchemotherapie, vor allem ABVD

Die schwangere HL Patientin

Chemotherapie – Evidenz 2015

Primärtherapie

329 Fallberichte (1976 - 2013)

Therapieprotokolle:

ABVD, AVD

MOPP, LOPP

Cyclophosphamid

Chlorambucil

Cisplatin / Cytarabin / Etoposid

Keine publizierten Erfahrungen mit eBEACOPP,
Brentuximab-Vedotin, Checkpoint-Inhibitoren

Rezidivtherapie

6 Fallberichte (2001 - 2013)

Therapieprotokolle

ABVD

ICE

Die schwangere HL Patientin

Erste Erfahrungen – Kanada (1958 - 1984)

48 Patientinnen mit 49 Schwangerschaften

Diagnose: 12 vor Konzeption } 16 RT
10 während SS } 5 CT + RT
1 CT (1. Tri.)

27 nach Entbindung

Schwangerschaftsverlauf

Schwangerschaftsabbruch 4/49 (8 %)

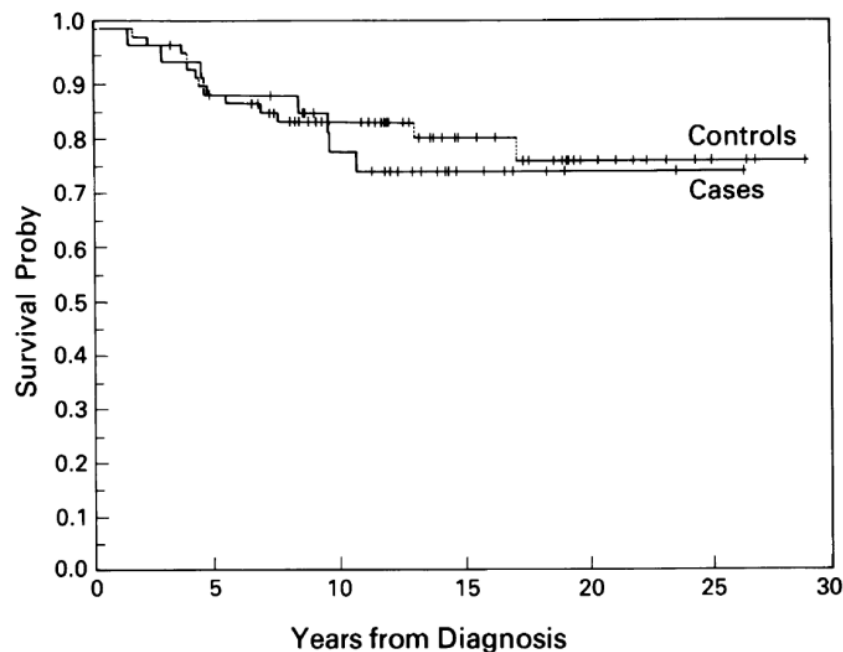
Fehlgeburt 5/45 (11 %)

Totgeburt 2/45 (4 %)

Lebendgeburt 38/45 (84 %)

Missbildung → Kindstod 1/38 (1. Tri.)

Lymphom-spezifisches Überleben der Mutter (33 Patientinnen / 67 Kontrollen)



Die schwangere HL Patientin

USA (1999 - 2011)

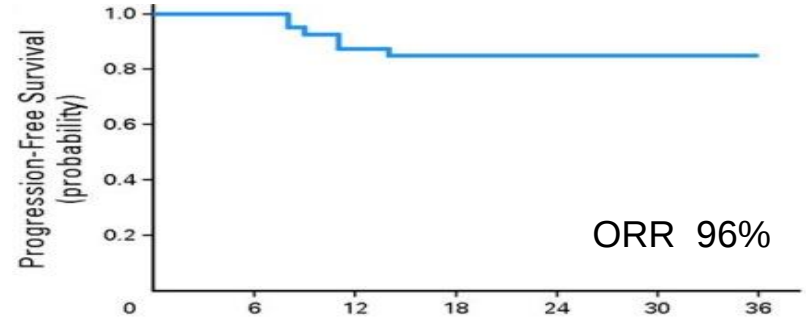
40 Patientinnen

Schw.-Abbruch (1. Trim.)	3/40	(8 %)
Abwartendes Verhalten	13/37	(35 %)
Therapie (2./3. Trimenon)	24/37	(65 %)
RT 25 - 30 Gy	4/24	(17 %)
ABVD	20/24	(83 %)

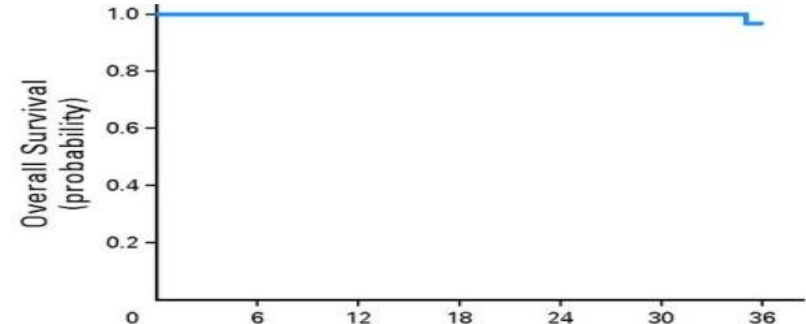
Schwangerschaftsverlauf

Fehl-/Totgeburt	0/37	(0 %)
Vorzeitige Wehen	12/31	(39 %)
Frühgeburt	14/37	(38 %)
Sectio caesarea	6/31	(19 %)
Missbildung	0/37	(0 %)

Progressionsfreies Überleben der Mutter



Gesamtüberleben der Mutter



Die schwangere HL Patientin

Texas (1991 - 2014)

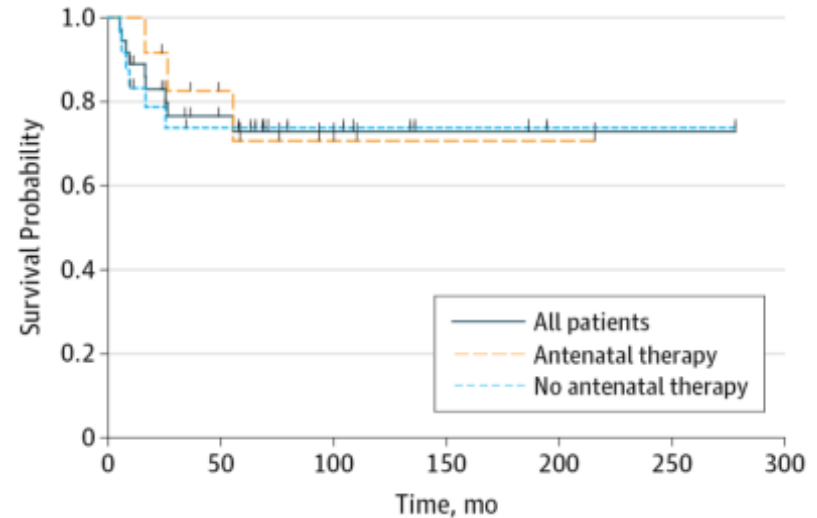
31 HL und 8 NHL Patientinnen

Schwangerschaftsabbruch	3/39	(8 %)
Abwartendes Verhalten	12/36	(33 %)
Therapie (1.- 3. Trimenon)	24/36	(67 %)
RT 36 - 50 Gy	4/24	(17 %)
ABVD / CHOP	20/24	(83 %)

Schwangerschaftsverlauf

Fehlgeburt bei Abwarten	0/12	(0 %)
bei Therapie	4/24	(17 %)
Frühgeburt bei Abwarten	5/12	(42 %)
bei Therapie	7/24	(29 %)
Missbildung	0/31	(0 %)

Progressionsfreies Überleben der Mutter



	<u>Alle</u>	<u>HL</u>	<u>NHL</u>
5-J-PFS	75 %	70 %	86 %
5-J-OS	82 %	80 %	83 %

Die schwangere HL Patientin

Mexiko (1988 - 2013)

44 HL Patientinnen, Stadium IA / IIA

Schwangerschaftsabbruch	0/44	(0 %)
Abwartendes Verhalten	6/44	(14 %)
→ Therapie nach 3 - 12 Wochen		
ABVD (1.- 3. Trimenon)	44/44	(100 %)
RT nach Entbindung	39/44	(87 %)

Schwangerschaftsverlauf

Fehlgeburt	0/44	(0 %)
Frühgeburt	10/44	(22 %)
Missbildung	0/44	(0 %)
Kindl. Entwickl.störungen	0/44	(0 %)
Kindl. Krebserkrankungen	0/44	(0 %)

Nachbeobachtung über 10 Jahre

PFS der Mutter 95 %

Empfehlungen

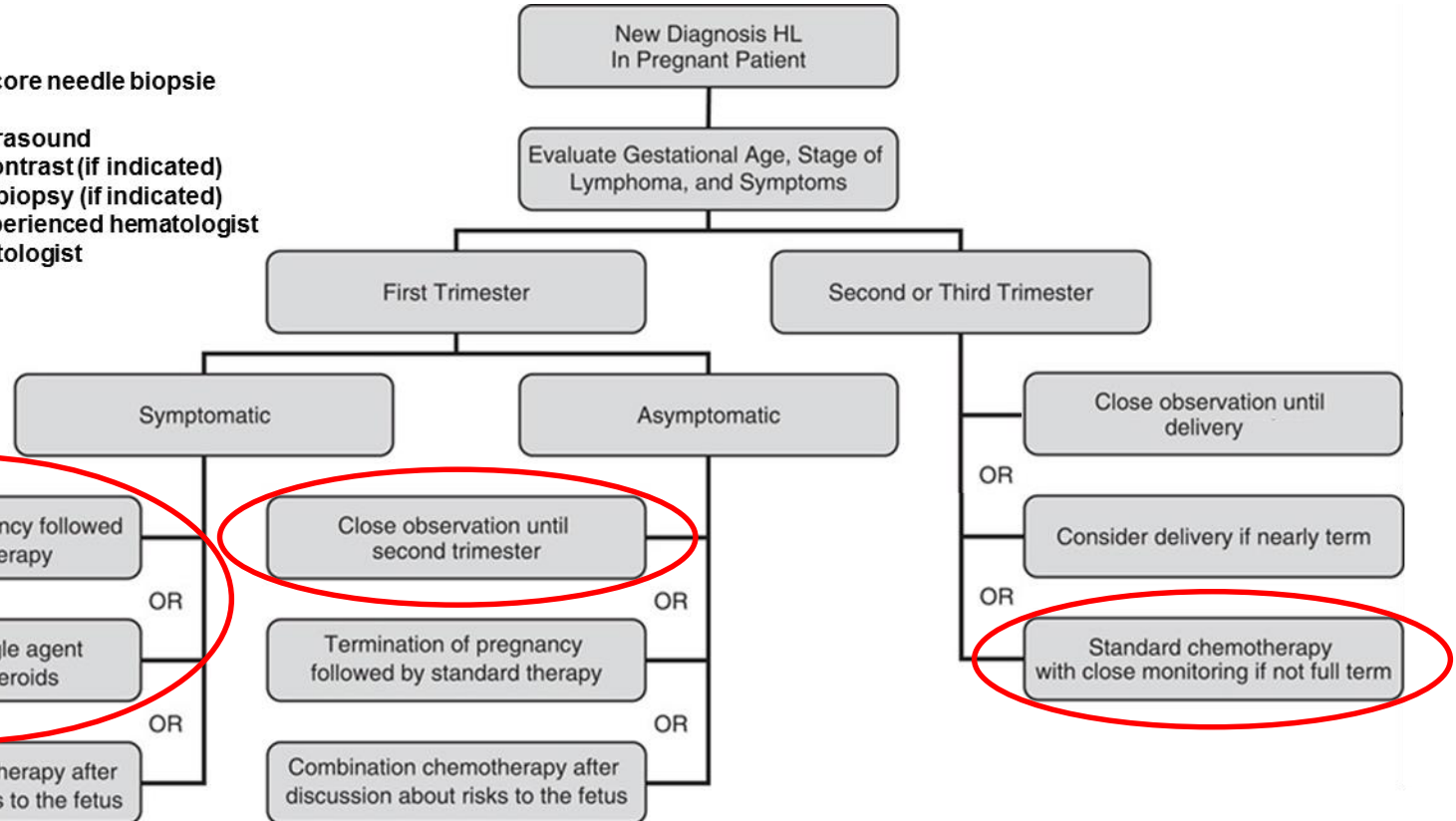
Kein Chemotherapieaufschub
während der Schwangerschaft
Radiotherapie erst nach Entbindung

Die schwangere HL Patientin

Behandlungsalgorithmus

For all patients:

1. Excisional or core needle biopsie
2. Chest X-ray
3. Abdominal ultrasound
4. MRI without contrast (if indicated)
5. Bone marrow biopsy (if indicated)
6. Referral to experienced hematologist and perinatologist



Lymphome in der Schwangerschaft

Eigene Erfahrungen

Lymphome in der Schwangerschaft

Erfahrungen UK Essen (1999 - 2016)

Entität, Stadium / Alter	Diagnose	Beendigung	Behandlung	Follow-up
Schwangerschaftsabbruch				
FL Gr 3, III / 33 J.	6. SSW	6. SSW	6 x HiCHOEP	+ 13 Jahre
Abwartendes Verhalten				
HL, IIA / 35 J.	4./17. SSW	32. SSW*	4 x ABVD + IFRT	+ 2 Jahre
ALK+ALCL, IVB / 33 J.	?	28. SSW*	6 x CHOP	+ 19 Jahre
Strahlentherapie				
HL, IIA / 23 J.	17. SSW	30. SSW*	20 Gy (+ 4 x ABVD)	+ 12 Jahre
Nasal. NK/T, IIA / 31 J.	25. SSW	30. SSW*	50 Gy	+ 13 Jahre
Chemotherapie				
DLBCL, IVB / 24 J.	14. SSW	37. SSW*	6 x R-CHOP14	+ 2 Jahre

* Sectio caesarea