

DIE JUNGE GENERATION IM FOKUS

der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft
für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

ABSTRACT-
BAND

NWGGG • 215. TAGUNG



27.–28. August 2021 • Köln • www.nwggg.de

Ausschließlich zur privaten/persönlichen Nutzung der Teilnehmer der 215. Tagung NWGGG.

Alle Rechte vorbehalten, Copyright.

Die Vervielfältigung einzelner Texte ist nur mit Erlaubnis des Autors gestattet.
Unverkäufliches Exemplar.

Impressum

Herausgeber und verantwortlich für den redaktionellen Inhalt:

Niederrheinisch-Westfälische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Prof. Dr. med. Daniel Rein
St. Elisabeth Krankenhaus, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Werthmannstr. 1 • 50935 Köln

Layout, Satz:

Dipl.-Grafik-Des. Ilka Lange

Bildnachweis:

Titel/Seitenkopf © istockphoto / Angelina Bambina

Alle Rechte, wie Nachdruck, auch von Abbildungen, Vervielfältigungen jeder Art, Vortrag, Funk, Tonträger- und Fernsehsendungen sowie Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Zustimmung der Veranstalter. Für Programmänderungen, Umbesetzungen von Referaten und Verschiebungen oder für Ausfälle von Veranstaltungen kann keine Gewähr übernommen werden.

Stand: August 2021

ÜBERSICHT

[Klicken Sie auf den Postertitel]

SITZUNG 1 • SENOLOGIE

FOYER • Freitag, 27. August 2021 • 12.00–13.00 Uhr

Moderation: Carolin Nestle-Krämling, Düsseldorf

SEITE

PO 1.1	Seltener Fall eines intrapulmonalen Schwannoms als Zufallsbefund beim Mammakarzinom <i>D. Haas, T. Fehm, E. Ruckhäberle, V. Friebe, S. Mohrmann, T. Kaleta, B. Jäger, N. Krawczyk, Düsseldorf</i>	7
PO 1.2	Involvement of PGRMC1 with ERα activation upon progestin treatment <i>N. Stamm, Düsseldorf</i>	9
PO 1.3	PGRMC1 promotes progestin-dependent proliferation of breast cancer cells by binding prohibitins and activating ERα signaling <i>Y. Bai, Duesseldorf</i>	
PO 1.4	Bioinformatic Identification of a Breast-specific Transcript Profile <i>C. Chen, Düsseldorf</i>	10
PO 1.5	Rezidiv eines triple negativen Mammakarzinoms in der Schwangerschaft: Ein Fallbericht <i>V. Friebe, D. Haas, S. Mohrmann, F. Dietzel, C. Antunes, T. Fehm, N. Krawczyk, Düsseldorf</i>	12
PO 1.6	ViBiBa: Virtual BioBanking – Decentralized Sample Storage and Processing in Liquid Biopsy Multicenter Trials <i>J.-P. Cieslik, H. Asperger, F. Meier-Stiegen, D. Niederacher, H. Neubauer, Düsseldorf; W. Janni, Ulm; T. Fehm, Düsseldorf</i>	15
PO 1.7	Identification of Mutations in Circulating Tumor Cells via a Multiplex PCR-Based Next Generation Sequencing-Panel to Select Targeted Therapies <i>A. Franken, N. Rivandi, L. Yang, B. Jäger, N. Krawczyk, E. Honisch, D. Niederacher, T. Fehm, H. Neubauer, Düsseldorf</i>	17
PO 1.8	Characterization of isolated disseminated tumor cells from breast cancer patients <i>J. Lu, Düsseldorf</i>	19
PO 1.9	Real World Data zur Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren an einer deutschen Universitätsklinik <i>D. Osmanlis, E. Ruckhäberle, S. Katzorke, D. Haas, N. Gattermann, N. Krawczyk, T. Fehm, Düsseldorf</i>	21
PO 1.10	Altered lymphatic pathways after breast surgery – management of the axillary staging in cases of ipsilateral breast tumour recurrence – two case reports <i>F. Hoppe, L. A. Indicianskis, M. Tosch, B. Böning, A. Jigalin, H. Schlemmer, M. Fleisch, V. Bjelic-Radisc, Wuppertal</i>	23
PO 1.11	Der Einfluss von Tumor-BRCA1/2-Mutationen auf die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) und das Überleben von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom nach 12 Wochen anthrazyklinfreier neoadjuvanter Chemotherapie: Translationale Ergebnisse der WSG-ADAPT TN Studie <i>L. K. Richters, Köln; O. Gluz, Mönchengladbach; N. Weber-Lassalle, Köln; M. Christgen, Hannover; H. Haverkamp, Köln; S. Kümmel, Essen; M. Kayali, Köln; R. Kates, Mönchengladbach; E.-M. Grischke, Tübingen; M. Braun, München; M. Warm, Köln; R. Würstlein, München; C. Ernst, Köln; M. Graeser, Mönchengladbach; J. Hauke, Köln; U. Nitz, Mönchengladbach; H. H. Kreipe, Hannover; R. K. Schmutzler, Köln; N. Harbeck, München; E. Hahnen, Köln</i>	26

ÜBERSICHT

[Klicken Sie auf den Postertitel]

SITZUNG 2 • GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE/GENETIK

FOYER • Freitag, 27. August 2021 • 13.45–14.45 Uhr

Moderation: Markus Fleisch, Wuppertal

SEITE

PO 2.1	Wissen-generierende Versorgung im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs: Darstellung des Versorgungskonzepts am Beispiel des SCCOHT mit SMARCA4-Sequenzvarianten bei Ovarialkarzinomen vor dem 41. Lebensjahr <i>N. Herold, J. Hauke, Köln; B. Ataseven, Essen; B. Lampe, Düsseldorf; B. Schömig-Markiefka, Köln; S. Heikaus, Essen; C. Engel, Leipzig; J. Schmolling, K. Rhiem, R.-K. Schmutzler, E. Hahnen, Köln</i>	27
PO 2.2	Identification of an insertion of L1PA7 into the BRCA2 coding sequence by enhanced bioinformatic screening for structural variants <i>C. Ernst, K. Keupp, G. Sahin, B. Blümcke, L. Lepkes, J. Hauke, L. Richters, M. Kayali, B. Wappenschmidt, R. K. Schmutzler, E. Hahnen, E. Pohl-Rescigno, Köln</i>	29
PO 2.3	Urban deprivation and health services uptake: the example of genetic counselling at the Cologne Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer <i>A. Tüchler, R. Rémy, K. Rhiem, R. K. Schmutzler, T.-K. Pförtner, Köln</i>	31
PO 2.4	Do women understand their genetic test result? Insights from women tested non-informatively in the context of familial breast and ovarian cancer <i>A. Tüchler, J. Dick, Köln; A. Brédart, D. Stoppa-Lyonnet, Paris (F); K. Rhiem, R. Schmutzler, Köln</i>	32
PO 2.5	Das simultane Ovarial- und Mammakarzinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung? <i>T. Kaleta, A. K. Volkmer, S. Mohrmann, D. Haas, N. Krawczyk, E. Ruckhäberle, T. Fehm, Düsseldorf</i>	34
PO 2.6	Clonal hematopoiesis-associated gene mutations in a clinical cohort of 448 patients with ovarian cancer <i>K. Weber-Lassalle, Bonn; C. Ernst, Köln; A. Reuss, Marburg; K. Möllenhoff, Köln; K. Baumann, Ludwigshafen; C. Jackisch, Offenbach; J. Hauke, Köln; D. Dietrich, Bonn; J. Borde, Köln; T.-W. Park-Simon, Hannover; L. Hanker, Lübeck; K. Prieske, Hamburg; S. Schmidt, N. Weber-Lassalle, E. Pohl-Rescigno, Köln; S. Kommos, Tübingen; F. Marmé, Heidelberg; F. Heitz, Essen; J. C. Stingl, Aachen; R. K. Schmutzler, Köln; P. Harter, Essen; E. Hahnen, Köln</i>	36
PO 2.7	The use of miRNA in the early detection of cervical intraepithelial neoplasia <i>J. Maurer, E. Stickeler, J. Wittenborn, L. Weikert, Aachen</i>	
PO 2.8	Molekulares Therapiemonitoring beim Zervix- und Vulvakarzinom mittels ddPCR basierter Analyse der cfHPV16-DNA in der Liquid Biopsy <i>F. Thangarajah, C. Lenz, B. Morgenstern, M.-S. Pruss, J. Theuer, C. Domröse, M. Mallmann, S. Ludwig, J. Puppe, P. Mallmann, R. Büttner, C. Alidousty, A. Schultheis, Köln</i>	39
PO 2.9	Die prophylaktische Hilotherapy® (gradgenaues Thermoheilverfahren) vermeidet die Entwicklung von CIPN; reaktiv, sekundär eingesetzt vermeidet sie Fortschreiten der CIPN und führt zur Linderung – ein Update <i>T. Schaper, M. Rezai, P. Hegener, G. Schmutz, M. Darsow, Düsseldorf</i>	41
PO 2.10	Konzept zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz zu Genetik und risikoadaptierter Prävention für Brustkrebs durch Informations- und Schulungsangebote für Ärztinnen und Patientinnen <i>A. Tüchler, J. Dick, Köln; K. Leyerer, Heidelberg; V. Kuboth, Bonn; K. Rhiem, Köln; S. Weg-Remers, Heidelberg; R. Schmutzler, Köln</i>	43

ÜBERSICHT

[Klicken Sie auf den Postertitel]

SITZUNG 3 • GEBURTSHILFE

FOYER • Freitag, 27. August 2021 • 15.15–16.15 Uhr

Moderation: Clemens Tempfer, Bochum

SEITE

PO 3.1	Künstliche Intelligenz bei ART <i>S. Palm, M. Kernbach, Köln; J. Berntsen, Aarhus (DK); I. Pütz, D. Foth, J. Holtschmidt, B. Berger, M. Dannhof, Köln</i>	45
PO 3.2	Aktuelles zur Präimplantationsdiagnostik (PID) <i>D. Foth, Köln, U. Köhler, München; M. Dannhof, I. Pütz, J. Holtschmidt, B. Berger, S. Palm, M. Kernbach, M. Kreiß, S. Stemmer, Köln; E. Holinski-Feder, München</i>	47
PO 3.3	Neonatales Geburts-Outcome nach äußerer Wendung: Vergleich vaginaler Geburt nach erfolgreicher Wendung vs. elektive Sectio caesarea nach frustanem Wendungsversuch <i>F. Borgmeier, S. Horst de Cuestas, M. Pruss, T. Fehm, C. Hagenbeck, Düsseldorf</i>	49
PO 3.4	Wehencocktail: Prädiktoren für den erfolgreichen Einsatz und geburtshilfliches Outcome <i>S. Mehrnami, E. Ruckhäberle, T. Fehm, G. Bizjak, Düsseldorf</i>	
PO 3.5	Fallbericht über die zweizeitige Entbindung einer dichorealen-diamnioten-Geminigravidität in der 22. SSW <i>J. P. Ramspott, K. Oelmeier, M. Möllers, J. Braun, W. Klockenbusch, R. Schmitz, Q.-K. Le, Münster</i>	51
PO 3.6	Laparoskopische Nische-Detektion mit ICG-Anwendung <i>H. Krentel, L. K. Lauterbach, O. Ebertz, A. Shaelou, S. Müller, Duisburg</i>	53
PO 3.7	Malaria tropica in der Frühschwangerschaft: Ein case report <i>M. Pruss, F. Borgmeier, C. Hagenbeck, P. Balan, T. Fehm, N. Krawczyk, Düsseldorf</i>	54
PO 3.8	Als Gynäkolog*in im Einsatz mit Ärzte ohne Grenzen <i>Ärzte ohne Grenzen, Berlin</i>	57

ÜBERSICHT

[Klicken Sie auf den Postertitel]

SITZUNG 4 • GYNÄKOLOGIE

FOYER • Freitag, 27. August 2021 • 16.45–17.45 Uhr

Moderation: N. N.

SEITE

- | | | |
|---------------|---|----|
| PO 4.1 | Case-Report: Seltene Ursache für vaginale Blutungsstörungen – die uterine AV-Malformation
<i>L. Lageveen, F. Dietzel, Düsseldorf</i> | 58 |
| PO 4.2 | Coincidence of uterine malformations and endometriosis – a clinically relevant problem?
<i>E. Piriyeve, T. Römer, Köln</i> | 61 |
| PO 4.3 | Die Adenomyosis uteri und ihre Auswirkungen auf die Ergebnisse einer IVF/ICSI – Eine MRT-Studie
<i>M. Auer-Schmidt, Köln</i> | 63 |
| PO 4.4 | Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions
<i>E. Piriyeve, Köln; S. Schiermeier, Witten; T. Römer, Köln</i> | 65 |
| PO 4.5 | Hormonresistenz in der medikamentösen Therapie der Endometriose
<i>Q.-K. Le, S. D. Schäfer, L. Kiesel, Münster</i> | 67 |
| PO 4.6 | Comparing pipelle and hysteroscopy with abrasion in malignant and premalignant endometrial findings
<i>E. Piriyeve, J. Laupenmühlen, Köln; S. Schiermeier, Witten; T. Römer, Köln</i> | 69 |

Seltener Fall eines intrapulmonalen Schwannoms als Zufallsbefund beim Mammakarzinom

Dorothee Haas¹, Tanja Fehm¹, Eugen Ruckhäberle¹, Verena Friebe¹, Svyetlana Mohrmann¹, Thomas Kaleta¹, Bernadette Jäger¹, Natalia Krawczyk¹

¹Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

Nach histologischer Sicherung eines Mammakarzinoms besteht bei einem hohen Metastasierungsrisiko, bei klinischer Symptomatik oder vor einer neoadjuvanten Systemtherapie die Indikation zur Durchführung eines apparativen Stagings. Hierzu sind eine Knochenszintigraphie und eine Computertomographie des Thorax/ Abdomens empfohlen. Nicht selten zeigen sich hier weitere abklärungsbedürftige Befunde.

Eine 38-jährige Patientin stellte sich zur Zweitmeinung in unserem Brustzentrum vor. Extern war bereits bei einem Tastbefund rechts ein Mammakarzinom rechts, NST histologisch gesichert worden. cT1c cN0 cMx G2, ER 85%, PR 30%, Her2neu 3+/3, ki67 45%. Bei Indikation zu einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Her2-zielgerichteter Therapie erfolgte ein apparatives Staging. Die Knochenszintigraphie ergab einen unauffälligen Befund. In der Computertomographie des Thorax zeigte sich jedoch ein großer pulmonaler Herdbefund im rechten Unterlappen mit einem Durchmesser von etwa 10cm. (Grafik 1+2) Weitere Auffälligkeiten zeigten sich nicht.

Zur weiteren Abklärung des pulmonalen Rundherdes erfolgte eine CT-gesteuerte Biopsie. Histologisch zeigte sich eine spindelzellartige solide Läsion histomorphologisch und immunhistochemisch vereinbar mit Anteilen eines Schwannoms. Absiedlungen des Mammakarzinoms zeigten sich nicht. Ki67 maximal 10%. Es erfolgte eine Vorstellung in unserer interdisziplinären Tumorkonferenz. Bei einem niedrigen Proliferationsindex des pulmonalen Schwannoms und klinisch asymptomatischer Patientin wurde zunächst die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie mit dualer Blockade eingeleitet. Diese konnte komplikationslos durchgeführt werden. Nach 3 Monaten erfolgte eine Verlaufskontrolle des Schwannoms per Computertomographie, diese ergab einen größenkonstanten Befund. Im Anschluss erfolgte die operative Therapie des Mammakarzinoms. Hierbei zeigte sich erfreulicherweise eine pathologische Komplettremission. Nach Rekonvaleszenz wurde anschließend die Resektion des pulmonalen Schwannoms geplant.

Schwannome sind Tumore des peripheren Nervensystems und treten in der Regel solitär auf und verlaufen häufig asymptomatisch. Sie können intrakranial, intraspinal, peripher, v.a. in der Kopf-/Hals-Region, an den Beugeseiten der Extremitäten und vereinzelt viszeral lokalisiert sein. Sie sind zumeist benigne und entarten nur selten. Anhand des Ki-67 lässt sich das maligne Potential abschätzen.¹ Pulmonale Schwannome sind eine Seltenheit und machen nur 0,2% der pulmonalen Neoplasien aus.^{2,3} Neben benignen Tumoren mit geringem Rezidivrisiko werden auch maligne Befunde mit hohem Metastasierungspotential und niedriger Überlebensrate beschrieben.^{4,5} Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung.⁶ In unserem Fall handelte es sich glücklicherweise um ein

Schwannom mit einer niedrigen Proliferationsrate, so dass zunächst die Therapie des Mammakarzinoms führend war. Aufgrund der Größe des pulmonalen Schwannoms ist jedoch eine Kompression umliegender Strukturen v.a. der Bronchien möglich. Dies kann unter Immunsuppression durch eine Chemotherapie zu einem erhöhten Risiko für poststenotische infektiologische Komplikationen führen. Daher sollte im Falle eines bronchopulmonalen Infekts großzügig eine antibiotische Therapie durchgeführt werden.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Seltener Fall eines intrapulmonalen Schwannoms als Zufallsbefund beim Mammakarzinom

Haas D., Fehm T., Ruckhäberle E., Friebe V., Mohrmann S., Kaleta T., Jäger B., Krawczyk N.
Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

- 38-jährige Patientin mit einem Mammakarzinom rechts NST, G2
- cT1c cN0 cMx
- ER 85%, PR 30%, Her2neu 3+/3, ki67 45%
- CT Thorax/Abdomen: pulmonaler Herdbefund im rechten Unterlappen mit einem Durchmesser von etwa 10cm



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

- CT-gesteuerte Biopsie → Anteile eines Schwannoms, Ki67 maximal 10%
- **Vorstellung interdisziplinäre Tumorkonferenz:**
Bei einem niedrigen Proliferationsindex des pulmonalen Schwannoms und klinisch asymptomatischer Patientin Beginn einer neoadjuvanten Chemotherapie.
- Verlaufskontrolle des Schwannoms nach 3 Monaten per Computertomographie: größenkonstanter Befund
- operative Therapie des Mammakarzinom: pathologische Komplettremission
- im Anschluss nach Rekonvaleszenz Resektion des pulmonalen Schwannoms



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Schwannom:

- Tumor des peripheren Nervensystems
- In der Regel solitär, häufig asymptomatisch
- Lokalisation: intrakranial, intraspinal, peripher, v.a. in der Kopf-/Hals-Region, an den Beugeseiten der Extremitäten und vereinzelt viszeral
- Dignität: meist benigne, selten maligne Entartung. Abschätzung des malignen Potentials anhand des ki-67
- Pulmonale Schwannome sehr selten, nur 0,2% der pulmonalen Neoplasien
- Therapie der Wahl ist die operative Entfernung
- In unserem Fall Schwannom mit einer niedrigen Proliferationsrate, aufgrund der Größe jedoch eine Kompression umliegender Strukturen v.a. der Bronchien möglich, daher unter Immunsuppression durch eine Chemotherapie erhöhtes Risiko für poststenotische infektiologische Komplikationen

Involvement of PGRMC1 with ER α activation upon progestin treatment

Nadia Stamm¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf

Women receiving combined menopausal hormone therapy are at a higher risk for developing breast cancer. The synthetic gestagens (progestins) used in hormone replacement therapy have been previously demonstrated to stimulate progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1), a multifunctional protein associated with worse survival of breast cancer patients. Here we describe a potential mechanism by which PGRMC1 contributes to breast cancer progression via enhancing estrogen receptor alpha (ER α) oncogenic signaling upon treatment with the progestin norethisteron (NET).

In this study, we performed a Co-IP followed by mass spectrometry to identify interaction partners of PGRMC1 upon treatment with NET. The interaction partners have been validated using western blotting and proximity ligation assay (PLA). Since the identified PGRMC1 interaction partners play a role in the activation of ER α -signaling, we investigated the activation the ER α target gene Tff1 by qPCR after treatment of breast cancer cells with NET. To unravel the mechanism involved in ER α activation, we investigated the localization of PGRMC1, ER α and PGRMC1 interaction partners by subcellular fractionation. Further, we measured proliferation of breast cancer cells at conditions of PGRMC1 overexpression and NET stimulation and after pre-treatment of cells with the ER α -inhibitor fulvestrant.

The ER α -repressors PHB1 and PHB2 were identified as interaction partners of PGRMC1 upon NET treatment in breast cancer cell lines. Further, after treatment with NET, ER α translocated to the nucleus and exhibited an increased activation in PGRMC1-overexpressing breast cancer cell lines, indicating a contribution of PGRMC1 to the ER α -signaling network. Consequently, stimulation of PGRMC1-overexpressing cell lines lead to increased proliferation compared to the respective control cell lines, whereas pre-inhibition of ER α with fulvestrant completely abolished the proliferative effect conducted by PGRMC1.

PGRMC1 is potentially involved in activation of ER α -signaling upon treatment with NET via interaction with the ER α -repressors PHB1 and PHB2. Subsequent ER α -mediated oncogenic signaling increases cell proliferation and may contribute to breast cancer progression. Taken together, the results of this study indicate a potential role of PGRMC1 in progestin-dependent ER α -activation and emphasize its utility as a potential prognostic factor for increased breast cancer risk.

Bioinformatic Identification of a Breast-specific Transcript Profile

Chen Chen¹

¹Heinrich Heine University Düsseldorf

Markers with tissue specificity are important for early cancer detection, aiding postoperative surveillance, monitoring treatment response, and delivery of targeted drugs. The values of traditional markers for the early screening and recurrence monitoring of breast cancer are limited because of unsatisfactory sensitivity or tissue specificity, thus a comprehensive view of breast-specific markers is needed to find novel candidates with potential clinical values. High-throughput gene analysis techniques have generated a vast amount of data on human transcriptomics, enabling the search of breast-specific biomarkers systematically.

The RNA-seq data of 49,311 transcripts in 88 human tissues from the GTEx, the Illumina Body Map, and the RIKEN FANTOM5 project are integrated to screen breast-specific transcripts. Gene Expression Profiling Interactive Analysis, TCGA, and Kaplan–Meier Plotter are used to examine their expression in cancer tissues and values for prognosis prediction.

Only 96 transcripts in human genome are breast-specific for women. Among them, ankyrin repeat domain 30A (ANKRD30A) and long intergenic non-protein coding RNA 993 (LINC00993) are further analyzed. The two transcripts are also breast-specific in 33 types of common female cancer and are often dysregulated in breast cancer tissues. Their expression is higher in the luminal breast cancer while significantly downregulated in triple-negative breast cancer. Moreover, the high expression levels of ANKRD30A and LINC0993 in breast cancer tissues indicate a better prognosis of patients with breast cancer.

Breast-specific transcripts in human genome are rare and poorly understood currently. The data indicate that these breast-specific biomarkers are promising candidates for screening early cancer, assessing treatment response, monitoring recurrence, identifying metastatic tumor origin, and serving as potential targets for immunotherapy.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Bioinformatic Identification of a Breast-Specific Transcript Profile

Chen Chen, Liwen Yang, Mahdi Rivandi, André Franken, Dieter Niederacher, Tanja Fehm, Hans Neubauer

- Department of Obstetrics and Gynecology, Heinrich Heine University of Düsseldorf, 40225 Duesseldorf, Germany
- Department of Breast and Thyroid Surgery, The Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University (The First People's Hospital of Zunyi), 563000 Zunyi, China

Screening



Annotations



Expression in Cancer



Expression in Breast Cancer

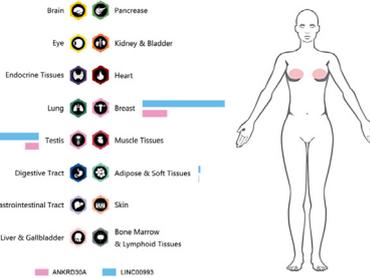
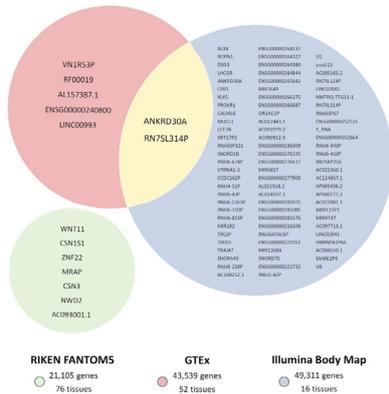


Expression & Prognosis



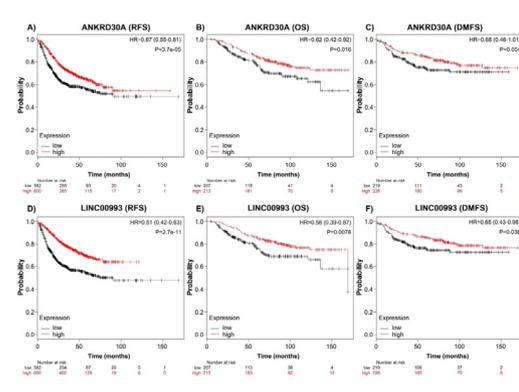
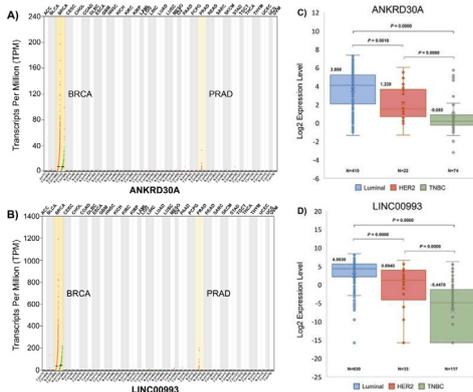
215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



Rezidiv eines triple negativen Mammakarzinoms in der Schwangerschaft: Ein Fallbericht

Verena Friebe¹, Dorothee Haas¹, Sjetlana Mohrmann¹, Frederic Dietzel¹, Cecilia Antunes¹, Tanja Fehm¹, Natalia Krawczyk¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsdiagnose weltweit. Circa 5-7% aller Frauen sind bei Erstdiagnose jünger als 40 Jahre. Die Inzidenz der Schwangerschafts-assoziierten Mammakarzinome zeigt eine steigende Tendenz. Dies hängt auch damit zusammen, dass ein Teil der Frauen in einem späteren Lebensalter schwanger wird als früher. Bei jungen Frauen zeigen die Tumoren häufig eine aggressive Biologie. Die Prognose hängt sowohl von der Tumorbilogie als auch dem Stadium bei Diagnosestellung sowie dem Therapieansprechen ab. Das triple negative Karzinom ist die seltenste, aber aggressivste Form des Mammakarzinoms.

Wir präsentieren den Fall einer 31-jährigen Frau mit einem initial niedrig-Hormonrezeptor-positiven (ER 30%, PR 30%, HER2 0) Mammakarzinom rechts cT2 cN0 cM0.

Während der neoadjuvanten Chemotherapie zeigte sich zunächst ein klinischer Progress unter nab-Paclitaxel und im weiteren Verlauf zunächst ein stabiler Befund unter Epirubicin und Cyclophosphamid, dann ebenfalls ein Progress. Die anschließend durchgeführte brusterhaltende Operation zeigte ein Resttumor ypT2 ypN0 (0/3sn) M0, Regressionsgrad 1 nach Sinn. Die postoperativ durchgeführte immunhistochemische Reevaluation ergab eine triple negative Tumorbilogie. Unter der post-neoadjuvanten Therapie mit Capecitabin entwickelte die Patientin einen Bilirubin-Anstieg, so dass die Therapie nach fünf Zyklen abgebrochen werden musste. Ein Dihydropyrimidin-Dehydrogenase(DPD)-Mangel wurde ausgeschlossen. Einen Monat später wurde eine Frühschwangerschaft diagnostiziert. In der 29. SSW stellte sich die Patientin mit einem Palpationsbefund in der rechten Brust vor, welcher sich nach Stanzbiopsie histologisch als triple negatives Rezidiv des Mammakarzinoms darstellte. Aufgrund der Chemoresistenz des initialen Tumors erhielt die Patientin eine primär operative Therapie im Sinne einer Skin-sparing-Mastektomie mit Implantatrekonstruktion. Sechs Wochen später wurde sie von einem Mädchen per primärer Sectio caesarea entbunden. Das bisher per Röntgen Thorax und Leberesonographie durchgeführte unauffällige Staging wurde postpartal um eine Skelettszintigraphie und ein CT Thorax-Abdomen ergänzt, welches eine pulmonale Metastasierung zeigte. Wir schlossen die Patientin in die Keylynk-009-Studie ein und begannen eine systemische Therapie mit Pembrolizumab, Gemcitabin und Carboplatin. Zum aktuellen Zeitpunkt wird die Therapie gut vertragen und zeigt ein deutliches Therapieansprechen im Staging-CT sowie einen Abfall des Tumormarkers CA 15-3.

Trotz der Fortschritte in der Therapie des Mammakarzinoms, ist die Prognose individuell verschieden und, wie auch dieser Fall zeigt, bei jungen Frauen mit einem triple negativen oder schwangerschafts-assoziiertem Mammakarzinom häufig schlecht. Dies liegt unter anderem daran, dass bei jungen Frauen häufig schon ein fortgeschrittenes Stadium bei Erstdiagnose vorliegt. Die Therapie in der Schwangerschaft sollte sich an der Standardtherapie außerhalb der Schwangerschaft orientieren. Zielgerichtete Therapien sind allerdings kontraindiziert.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Rezidiv eines triple negativen Mammakarzinoms in der Schwangerschaft: Ein Fallbericht
Verena Friebe¹, Dorothee Haas¹, Svtjetlana Mohrmann¹, Frederic Dietzel², Cecilia Antunes², Tanja Fehm¹, Natalia Krawczyk¹
1 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf
2 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Einleitung:

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebsdiagnose weltweit. ¹
Circa 5-7% aller Frauen sind bei Erstdiagnose jünger als 40 Jahre. ^{2,3}
Inzidenz der Schwangerschafts-assoziierten Mammakarzinome steigend (2,4 – 7,3/100.000 Schwangerschaften) ³
Bei jungen Frauen zeigen die Tumoren häufig eine aggressive Biologie. ²

Methode:

Fallvorstellung einer 31-jährigen Patientin mit Mammakarzinom rechts (NST), ED 07/2019
cT2 cN0 cM0 G3
initial niedrig-Hormonrezeptor-positiv (ER 30%, PR 30%, HER2 0)



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Falldarstellung:

08/2019 Einschluss in die ADAPT-Studie, Randomisierung in Arm mit 8 x nab-Paclitaxel, gefolgt von 4 x EC
Regelmäßige sonographische Kontrollen: Progress nach 6x nab-Paclitaxel → Umstellung auf EC → Progress nach 4 Zyklen



Mammasonographie: A: Tumor vor Chemotherapie (29,4x24,3mm), B: Tumor nach 6x nab-Paclitaxel (33,2x28,3mm), C: Tumor nach 4x EC (36x24,5mm)

12/2019 BET, ypT2 ypN0 (0/3sn) cM0 (Restaging), Regressionsgrad 1 nach Sinn, TNBC
5 Zyklen Capecitabin postneoadjuvant, dann Abbruch bei Bilirubin-Erhöhung



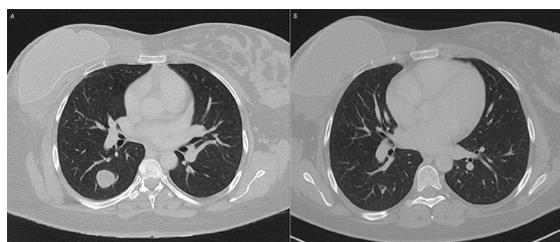
215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Weiterer Verlauf:

07/2020 Feststellung einer Schwangerschaft
12/2020 Tastbefund rechte Mamma (29. SSW) -> Stanzbiopsie: TNBC, cM0 (Röntgen Thorax, Leberonographie)
01/2021 SSM rechts mit Implantatrekonstruktion präpektoral rechts bei Chemotherapieresistenz
02/2021 Primäre Sectio aus BEL
03/2021 ED pulmonale Metastasen im Staging-CT
→ Einschluss in die Keylynk 009-Studie:
Therapie mit Pembrolizumab 200mg Tag 1,
Gemcitabin 100mg/m² Tag 1, 8 und
Carboplatin AUC 2 Tag 1, 8 q3w

Bisher gute Verträglichkeit und
Therapieansprechen



CT Thorax: A: ED pulmonale Metastasierung, B: Therapieansprechen nach 3 Zyklen Pembrolizumab, Gemcitabin und Carboplatin

**215. Tagung der NWGGG**

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Prognose bei jungen Frauen mit einem triple negativen oder schwangerschafts-assoziiertem Mammakarzinom häufig schlecht
Die Therapie in der Schwangerschaft sollte sich an der Standardtherapie außerhalb der Schwangerschaft orientieren

Quellen:

1. Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209-249.
2. Spring L, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Oct;15(10):1216-1223.
3. Peccatori FA, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: reassessing the evidences. Cancer Biol Med. 2018 Feb;15(1):6-13.

ViBiBa: Virtual BioBanking – Decentralized Sample Storage and Processing in Liquid Biopsy Multicenter Trials

Jan-Philipp Cieslik¹, Hannah Asperger¹, Franziska Meier-Stiegen¹, Dieter Niederacher¹, Hans Neubauer¹, Wolfgang Janni², Tanja Fehm¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, ²Universitätsklinik Ulm

Multicenter studies with decentralized sample processing are a vital part in liquid biopsy studies like the DETECT trials, as patient samples are scarce and sample processing needs to be done in a short timeframe. An important requirement is to assemble sufficiently dimensioned patient cohorts. In this regard key challenges are the low positivity rates and the small amounts of the target materials. Additionally, the participating centers share the gathered biological samples between each other to perform additional experiments. This decentralized approach for processing and storage of samples leads to segmentation of data. ViBiBa was designed with the intention to remedy this bottleneck and to create an option for cross-laboratory collaboration.

We developed an application that can integrate multiple data sources seamlessly. Thanks to flexible plugin features, input data can be parsed and stored in a standardized database. Each data source is ranked with a priority to account for possible conflicting data. By merging all data sources together, the application creates a table called “summary”, which contains one entry per sample and organizational unit (OU). To further compress the data for searches and data visualization our application creates a “condensed summary” table, which merges the data from all OUs, creating one entry per sample.

The core application is based on PHP and MySQL. We created an API and a web interface to allow for easy access of the database. The whole project has been released under the MIT open-source license. A core feature of ViBiBa is the ability to select certain probes and to request them from a sample manager, who can then coordinate the exchange of the samples. Besides the direct sample management, we plan to establish a communication channel for our trial group.

We created an open-source application that allows for easy data exchange in large decentralized multicenter studies like the DETECT-CTC trial program. Thanks to ViBiBa the sample exchange within the consortium has been simplified and the basis for translational liquid biopsy studies within the DETECT group has been improved.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

ViBiBa – Virtual BioBanking
Decentralized Sample Storage and Processing in Liquid Biopsy Multicenter Trials

Cieslik J.¹, Asperger H.¹, Meier-Stiegen F.¹, Niederacher D.¹, Neubauer H.¹, Janni W.², Fehm T.¹ for the DETECT trial group
¹ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Duesseldorf, Germany
² Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Ulm, Ulm

Introduction:

Multicenter studies with decentralized sample processing are a vital part in liquid biopsy studies like the DETECT trials, as patient samples are scarce and sample processing needs to be done in a short timeframe. An important requirement is to assemble sufficiently dimensioned patient cohorts. In this regard key challenges are the low positivity rates and the small amounts of the target materials. Additionally, the participating centers share the gathered biological samples between each other to perform additional experiments. This decentralized approach for processing and storage of samples leads to segmentation of data.

ViBiBa was designed with the intention to remedy this bottleneck and to create an option for cross-laboratory collaboration.

The source code is available under the MIT license from <https://vibiba.com> or <https://github.com/asperciest/ViBiBa>



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Methods:

We developed an application that can integrate multiple data sources seamlessly. Thanks to flexible plugin features, input data can be parsed and stored in a standardized database. Each data source is ranked with a priority to account for possible conflicting data. By merging all data sources together, the application creates a table called "summary", which contains one entry per sample and organizational unit (OU). To further compress the data for searches and data visualization our application creates a "condensed summary" table, which merges the data from all OUs, creating one entry per sample.

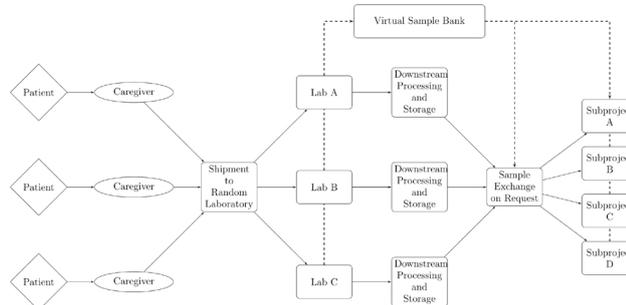


Fig. 1: Logistics in the DETECT trial program: Schematic of the basic (virtual) logistics between the participating DETECT laboratories.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Results:

The core application is based on PHP and MySQL. We created an API and a web interface to allow for easy access of the database. The whole project has been released under the MIT open-source license. A core feature of ViBiBa is the ability to select certain probes and to request them from a sample manager, who can then coordinate the exchange of the samples. Besides the direct sample management, we plan to establish a communication channel for our trial group.

Conclusion:

We created an open-source application that allows for easy data exchange in large decentralized multicenter studies like the DETECT-CTC trial program. Thanks to ViBiBa the sample exchange within the consortium has been simplified and the basis for translational liquid biopsy studies within the DETECT group has been improved.

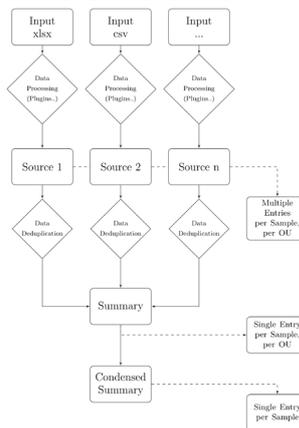


Fig. 2: Architecture of ViBiBa: Schematic of the internal data structure and processing

Identification of Mutations in Circulating Tumor Cells via a Multiplex PCR-Based Next Generation Sequencing-Panel to Select Targeted Therapies

André Franken¹, Mahdi Rivandi¹, Liwen Yang¹, Bernadette Jäger¹, Natalia Krawczyk¹, Ellen Honisch¹, Dieter Niederacher¹, Tanja Fehm¹, Hans Neubauer¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf

Targeted therapy has become the preferred approach to treat most cancers, including metastatic breast cancer. Using liquid biopsies, which can act as a dynamic diagnostic tool, is an appealing concept to identify effective therapies.

In order to identify mutations from circulating tumor cells (CTCs) on single cell level, we developed a multiplex PCR-based next generation sequencing-panel. The CTCs were enriched using the CellSearch system based on their expression of the EpCAM protein and isolated by micromanipulation followed by whole genome amplification of their DNA. Afterwards, mutation hotspot regions in the PIK3CA, the ESR1, the AKT1, and the ERBB2 genes were amplified and barcoded. Mutations in those genes have a high clinical utility and are often undetectable or not yet acquired in primary tumors. Sequencing was performed on a MiSeq system.

The assay was validated with cells from various cell lines displaying the expected mutations. Mutations that provide the basis for clinically approved targeted therapies were detected in 10 out of 13 patients in all analyzed genes. In four patients, mutations in more than one gene were observed – either in the same cell or in different cells, suggesting the presence of different tumor cell clones, which might be targeted with combination therapies.

This assay is a time- and cost-effective tool to investigate the most relevant genomic positions indicative for targeted therapies in metastatic breast cancer. It supports therapy decision to improve the treatment of cancer patients.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Identification of Mutations in Circulating Tumor Cells via a Multiplex PCR-Based Next Generation Sequencing-Panel to Select Targeted Therapies

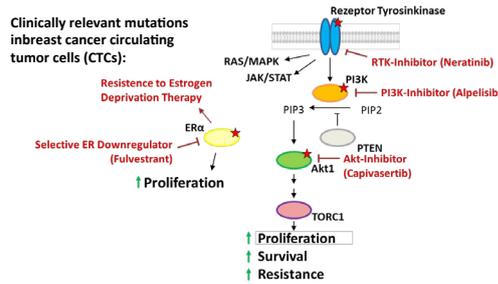
André Franken, Mahdi Rivandi, Liwen Yang, Bernadette Jäger, Natalia Krawczyk, Ellen Honisch, Dieter Niederacher, Tanja Fehm, Hans Neubauer

Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital and Medical Faculty of the Heinrich-Heine University Düsseldorf

Liquid Biopsies:

- Minimally invasive
- Complication-free, even when clinical situation has worsened
- Dynamic
- Reflect tumor heterogeneity
- Easily repeatable

Clinically relevant mutations inbreast cancer circulating tumor cells (CTCs):



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Workflow:



Controls (Single cell from celllines with known mutations):

Cell line	Cell ID	PIK3CA	ESR1	AKT1
Sk-BR-3	1	E545K	H1047R	E380Q
	2			E37K
	3			
	4			
	5			
	6			
T47-D	1		21%	
	2		24%	
	3		100%	
MCF-7	1	49%		
	2	58%		
	3	75%		
	4	57%		
	5	41%		
CTC (LTC)	1		100%	50%
	2		100%	100%
	3		100%	41%

Numbers indicate VAF

Analyzed Genes:

- ERBB2 (Exons 8, 18, 19, 20)
- PIK3CA (Exons 5, 10, 21)
- AKT1 (Exon 3)
- ESR1 (Exons 5, 7, 8)

→ Panel detects treatment relevant mutations reliably on single cell level



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

13 metastatic breast cancer patients; 3 - 15 CTCs per patient:

Patient	Gene with predictive mutation
Patient 1	No predictive mutations
Patient 2	AKT1
Patient 3	PIK3CA AKT1
Patient 4	No predictive mutations
Patient 5	PIK3CA
Patient 6	AKT1 ERBB2
Patient 7	ERBB2
Patient 8	PIK3CA ERBB2
Patient 9	PIK3CA
Patient 10	ESR1
Patient 11	No predictive mutations
Patient 12	PIK3CA
Patient 13	PIK3CA

- Predictive mutations in 10 / 13 patients

- 3 patients with mutations in multiple genes

→ Time- and cost-efficient method to detect clinically relevant mutations in a majority of breast cancer patients

Characterization of isolated disseminated tumor cells from breast cancer patients

Jiabao Lu¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf (德国)

Disseminated tumor cells (DTCs) from the bone marrow (BM) are an independent predictor of breast cancer (BC) patients' poor prognosis. However, there are only a few methods to isolate DTC for further analysis. This study aimed to compare different DTC isolation approaches to select the best method for capturing and isolating single DTCs.

Three methods were first tested with spiking experiments: size-based isolation with the Parsortix system (ANGLE plc, UK) and anti-EpCAM based positive selection with nanomagnet beads/ferrofluid using a hand-held magnet or the automated CellSearch[®] system (Menarini, Italy). MCF7 BC cell line cells were pre-labeled by Cell Tracker Green dye and spiked in exact numbers into BM samples. The three methods were used to detect the pre-labeled MCF7 cells and the enrichment rates were calculated. Second, the CellSearch system was used to isolate putative DTCs from BM samples of 31 BC patients and single DTCs were isolated with micromanipulation using CellCelector (ALS GmbH, Germany) platform. To prove the tumor origin of putative DTCs single cell genomic DNA of 2 DTCs was amplified by Ampli1 whole genome amplification (WGA), and low pass genome sequencing was performed.

The enrichment rates of the Parsortix, hand-held magnet, and CellSearch, achieved $56\% \pm 0.063$, $62\% \pm 0.038$, and $75\% \pm 0.045$ of spiked-in cell numbers, respectively. From 31 collected BM samples of BC patients, 11 putative DTCs were found in 7 samples (22.5%), which were positive for cytokeratin and CD45-negative. 7 putative DTCs were randomly picked and isolated. WGA quality control confirmed good-quality DNA with the presence of 3 to 4 electrophoretic bands in all 7 picked and isolated cells. Low pass genome sequencing showed genomic aberrations proving tumor origin of isolated and captured cells.

We have established a workflow for DTCs enrichment, detection, and isolation from breast cancer patient's bone marrow suspension by combined use of CellSearch and CellCelector systems.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Characterization of isolated disseminated tumor cells from breast cancer patients

Jiabao Lu¹, Liwen Yang¹, Mahdi Rivandi¹, André Franken¹, Tanja Fehm¹, Dieter Niederacher¹, Hans Neubauer¹
Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital and Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany

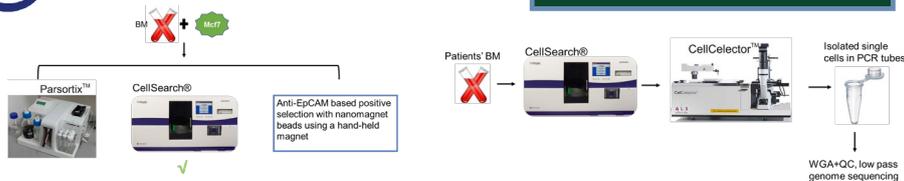
Introduction:

- Backgrounds: Disseminated tumor cells (DTCs) from the bone marrow (BM) is an independent predictor of breast cancer (BC) patients' poor prognosis. However, there are only a few methods to isolate DTC for further analysis.
- Hypotheses: Improved methods for circulating tumor cells (CTC) detection applicable to the DTC detection in BM suspension.
- Aims : To compare different DTCs isolation approaches to select the best method for capturing and isolating single DTCs.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



Method:

1. Three different enrichment methods were tested using spiked MCF7 cell lines: 1) size-based filtration use the Parsortix system (ANGLE plc, UK) 2) anti-EpCAM based positive selection with nanomagnet beads using a hand-held magnet 3) automated CellSearch® system (Menarini, Italy) enrichment.
2. The enrichment recovery rates were evaluated by enumerating the recovered MCF7 cells.
3. BM samples from breast cancer patients were performed by CellSearch system, then transferred to CellCollector platform for detection and single putative DTC isolation.
4. To investigate the tumor origin of isolated putative DTCs, the genomic DNA was amplified by Ampli1 whole genome amplification (WGA) kit and low pass genome sequencing was performed.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Results:

- The enrichment rates of the three methods achieved 56% ±0.063, 62%±0.038, and 75%±0.045, respectively. (Figure 1)
- From 31 collected BM of BC patients, 11 putative DTCs were found in 7 samples (22.5%). (Figure 2)

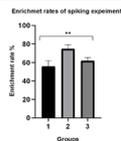


Figure 1: Enrichment rates of spiking experiments. 1) Parsortix system, 2) The automated CellSearch® system, 3) Anti-EpCAM based positive selection with nanomagnet beads

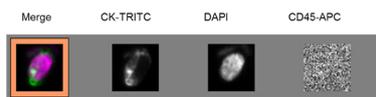


Figure 2: The detected DTC from patient's BM by CellSearch system

- WGA quality control confirmed good-quality DNA with the presence of 3 to 4 electrophoretic bands in all picked and isolated cells.(Figure 3)
- Low pass genome sequencing showing genomic aberrations proving tumor origin of isolated and captured cells.(Figure 4)



Figure 3: High integrity WGA products in bands in all randomly picked and isolated cells. D: Double positive cells from patients' BM (EpCAM+ CD45+), P: Double positive cells from patients' BM (EpCAM+ CD45-)

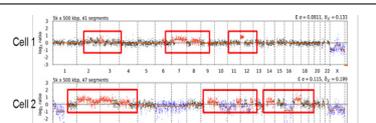


Figure 4: Low pass genome sequencing results of 2 DTCs from patient 605 (EpCAM+ CD45-)

Conclusion: We have established a workflow for DTCs enrichment, detection, and isolation from breast cancer patient's bone marrow suspension by combined use of CellSearch and CellCollector systems.

Real World Data zur Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren an einer deutschen Universitätsklinik

Dimitrios Osmanlis¹, Eugen Ruckhäberle¹, Sophia Katzorke¹, Dorothee Haas¹, Norbert Gattermann¹, Natalia Krawczyk¹, Tanja Fehm¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Therapielandschaft des hormonsensitiven MBC hat sich seit Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren deutlich geändert. Wir stellen erste Real World Ergebnisse aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf vor.

Nach Erhalt des Ethikvotums wurde eine Excel Datenbank erstellt und die entsprechenden Daten aus den klinischen Unterlagen der Patientinnen gesammelt und eingetragen. Im Weiteren wurden die Prognosevariablen wie PFS und OS ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS.

Bisher wurden 51 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf ausgewertet. Davon waren 8 (16%) Patientinnen prämenopausal und 43 (84%) postmenopausal. Es wurden 48 Patientinnen mit Palbociclib und 3 Patientinnen mit Ribociclib behandelt. Der meistgenutzte endokrine Zusatzpartner ist Fulvestrant (n=39), gefolgt von Letrozol (n=11) und Exemestan (n=1). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug bei allen Patientinnen 10 Monate (n=51), in der 1st Line 15 Monate (n=13), 2nd Line 6,5 Monate (n=12) und in der 3rd Line 10 Monate (n=16). Insgesamt hatten 23 Patientinnen (45%) ein PFS von mindestens 12 Monaten. Nach Beenden der CDK4/6 Inhibitor Therapie haben 27 Patientinnen (53%) eine andere Therapie (26/27 Chemotherapie) begonnen. Das 12 Monate Gesamtüberleben (OS) betrug 23,5% und das 24 Monate OS 19,6%. Während der Therapie war bei 22 Patientinnen (11%) eine Dosisreduktion erforderlich. Zu den häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen gehörten Leukopenie (n=45), Neutropenie (n=34), Lymphozytopenie (n=27) und Thrombozytopenie (n=15).

Die Auswertung des CDK4/6 Inhibitor Patientinnenkollektives der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf zeigt, dass die Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen als Standardtherapie eingesetzt wird und hervorragende onkologische Resultate erzielt.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Real World Data zur Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren an einer deutschen Universitätsklinik

D. Osmanlis¹; E. Ruckhäberle¹; S. Katzorke¹; D. Haas¹; N. Gattermann²; N. Krawczyk¹; T. Fehm¹
1. Universitätsklinikum Düsseldorf - Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
 2. Universitätsklinikum Düsseldorf - Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

Einleitung:

Die Therapielandschaft des hormonsensitiven MBC hat sich seit Zulassung der CDK4/6 Inhibitoren deutlich geändert. Wir stellen erste Real World Ergebnisse aus der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf vor.

Patientinnen und Methoden:

Nach Erhalt des Ethikvotums wurde eine Excel Datenbank erstellt und die entsprechenden Daten aus den klinischen Unterlagen der Patientinnen (n=51) gesammelt und eingetragen. Im Weiteren wurden die Prognosevariablen wie PFS und OS ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

Von den 51 Patientinnen sind 12 (24%) primär- und 39 (76%) sekundär Metastasiert.
 Es wurden 48 Patientinnen mit Palbociclib und 3 Patientinnen mit Ribociclib behandelt.
 Bei Therapiebeginn waren 7 (14%) Patientinnen Prä-/Perimenopausal und 44 (86%) waren Postmenopausal.
 Der meistgenutzte endokrine Zusatzpartner ist Fulvestrant (n=39), gefolgt von Letrozol (n=11) und Exemestan (n=1).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug bei allen Patientinnen 10 Monate, in der 1st Line 15 Monate, 2nd Line 6,5 Monate und in der 3rd Line 10 Monate.
 Insgesamt hatten 23 Patientinnen (45%) ein PFS von mindestens 12 Monaten.

Tabelle: Häufigste Lokalisationen der Metastasen im Gesamtkollektiv (n=51)

Lokalisation	Anzahl der Patientinnen (n)
Nur nicht-Viszeral	12% (6)
Nur Viszeral	16% (8)
Lymphknoten	33% (17)
Knochen	78% (40)
Lunge	43% (22)
Leber	49% (25)
Hirn	12% (6)

Tabelle: Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) in Monaten - CDK 4/6 Inhibitor

	CDK 4/6 Inhibitor + ET (n=51)
Alle Patientinnen	10 (51)
1st Line	15 (13)
2nd Line	6,5 (12)
3rd Line	10 (16)

() Anzahl der Patientinnen, ET: Endokrine Therapie



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Weitere Ergebnisse:

Von den 51 Patientinnen erlitten 27 während des Follow-ups einen Progress. Davon bekamen als Folgetherapie 26 Patientinnen eine Chemotherapie und 1 Patientin eine endokrine Therapie.
 Zum Ende der Datensammlung (Juli 2020) lief bei 22 Patientinnen (43%) weiterhin die Therapie mit einem CDK4/6 Inhibitor.
 2 Patientinnen (4%) verstarben unter CDK4/6 Inhibitor Einnahme. Insgesamt verstarben im Verlauf der Metastasierung 9 Patientinnen.

Das 12 Monate Gesamtüberleben (OS) betrug 94,1% und das 24 Monate OS 82,4%.

Während der Therapie war bei 22 Patientinnen (11%) eine Dosisreduktion erforderlich. Zu den häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen zählten Leukopenie, Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie. Weitere Nebenwirkungen waren unter Anderem Fatigue, Alopezie und erhöhtes Kreatinin.

Nebenwirkungen	Anzahl der Patientinnen (n)
Leukopenie	88% (45)
Neutropenie	67% (34)
Thrombozytopenie	29% (15)
Lymphozytopenie	53% (27)
Fatigue	45% (23)
Alopezie	12% (6)
erhöhtes Kreatinin	39% (20)

Schlussfolgerungen:

Die Auswertung des CDK4/6 Inhibitor Patientinnenkollektives der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf zeigt, dass die Einnahme von CDK4/6 Inhibitoren bei hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen als Standardtherapie eingesetzt wird und hervorragende onkologische Resultate erzielt.

Altered lymphatic pathways after breast surgery – management of the axillary staging in cases of ipsilateral breast tumour recurrence – two case reports

Franziska Hoppe¹, Lukas Arnas Indicianskis¹, Marco Tosch¹, Bianca Böning¹, Anna Jigalin¹, Hans Schlemmer¹, Markus Fleisch¹, Vesna Bjelic-Radiscic¹

¹Helios University Hospital, University Witten/Herdecke

Overall, 5 to 10 percent of patients suffer an ipsilateral breast cancer recurrence (IBCR) within 10 years after primary diagnosis of breast cancer (BC). In this cases, the guidelines recommended restaging included assessment of axillary status. The aberrant lymphatic drainage is described in 17-69% cases with previous breast surgery for ductal carcinoma in-situ (DCIS)/BC. The re-mapping of lymphatic drainage in those cases remain a challenge. We present the management of the altered lymphatic pathways in two patients with previous breast surgery for DCIS/BC.

Case I: 66-year-old postmenopausal female was presented with a 10 mm mass with malignant criteria at 4 o'clock position in the right breast (rcT1, cN0). Lymph nodes (LN) in both axilla and left breast were inconspicuous. Histopathological results: NST, G2, HR positive, Her-2 Neu negative BC. Medical history: At age of 39 and 44, DCIS in the right breast was diagnosed. Partial mastectomy with latissimus dorsi muscle flap reconstruction was done. An antihormonal therapy (tamoxifen) for 5 years was prescribed. Removing of the residual breast tissue and sentinel lymph node biopsy (SLNB) was planned. Preoperative mapping of the SLN was done by a protocol of Tc (97 MBq 99m Tc-nanocolloid subareolar). There was no drainage in the right axilla, but the lymphatic pathway with focal storage of a solitary SN in the left axilla was identified. The postoperative histological results showed NST, rpT1a (4 mm) pN0 (0/1), HR +++, Her-2 Neu neg BC.

Case II: 70-year-old woman presented with a recurrence of an ILC of the left breast with clinical suspicious LN in the right axilla. The right breast showed no sign for pathology. Medical history: twelve years ago, neoadjuvant chemotherapy (NACT), breast-conserving surgery (BCS), axillary lymph node dissection (ALND) and radiation of the left breast for invasive DC (pT1c, pN2a, G3, HR +++, Her-2 Neu neg). The histopathology of the LN in the right axilla showed the same biology as a recurrence tumour in the left breast (ILC, HR+++, Her-2 Neu neg, Ki 67 15%). We supposed altered lymphatic pathways from the left breast in the right axilla. For a diagnostic confirmation of the suspected aberrant lymphatic pathways a radionuclide lymphoscintigraphy was done. A lymph drainage to the left axilla was not detectable. The patient is currently under NACT. A mastectomy (left) and ALND (right) is planned after completion of the NACT.

In our cases, aberrant lymphatic mapping to the contralateral side was detectable with a radionuclide lymphoscintigraphy. In the first case, the identification of a SLN of the contralateral side was achieved and enabled us for a SN biopsy. In the second case, the aberrant lymphatic drainage with a metastatic affected node could be displayed, making a targeted adjuvant therapy possible.

As one of the key factors in the prognosis of the IBCR, re-staging of the LN status remains a challenge in cases of previous breast surgery. The use of radionuclide lymphoscintigraphy can help to detect aberrant lymphatic drainage and unpredicted locations of SN. It is precise and beneficial with small additional effort.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

**Altered lymphatic pathways and repeat sentinel lymph node biopsy –
main factors in the tumour staging of ipsilateral breast tumour recurrence - two case reports**

Franziska Hoppe¹, Lukas Indicianski¹, Marco Tosch², Bianca Böning¹, Anna Jigalin², Hans Schlemmer², Markus Fleisch¹, Vesna Bjelic-Radisić¹

¹Breast Unit, Helios University Hospital, University Witten, Witten/Herdecke, Germany
²Department of Nuclear Medicine, Helios University Hospital, University Witten, Witten/Herdecke, Germany



Introduction

- Breast cancer (BRC) is the most common female cancer
 - Affectedness of axillary lymph nodes is important as a predictor of recurrence and survival
 - Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become a common surgical procedure in staging of breast cancer
-
- Between 5% and 10 % of women have local recurrence within 10y after first BRC diagnosis
 - Significant portion of women with ipsilateral breast tumour recurrence (IBTR) received a SLNB in the past.
-
- **How to diagnose & therapy IBTR in local recurrence?**
 - **Surgical management of the axilla & lymph node staging?**

➤ **Two Cases with IBTR with an aberrant lymphatic drainage after previous SLNB**



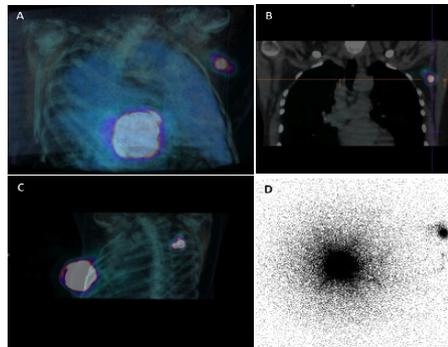
215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Case I: 66-year-old-femal, invasive ipsilateral breast tumour recurrence



- NST, G2, cT1 cNo / IHC -> hormone receptor positive (ER 12, PR 12) / Her Neu neg., Ki-67 10%
 - First time (age of 39y):
 - A ductal carcinoma in-situ (DCIS) and lobular carcinoma in-situ (LCIS) in right breast
 - BCS and SLND on the right side has been performed.
 - Second Time (aged 43):
 - recurrence of the right breast
 - Resection & Latissimus dorsi flap reconstruction with autologous fat reconstruction (2011, 2013)
 - radiation therapy to the right breast
 - anti-hormonal therapy (tamoxifen, 5 years)
 - Pre-op representation of the sentinel lymph nodes
 - By 97 MBq 99m tc- nanocolloid subareolar
- **No storage on the right axillary, representation of the lymphatic tract to the left axillary with focal storage of a solitary sentinel lymph node on the left axillary.**



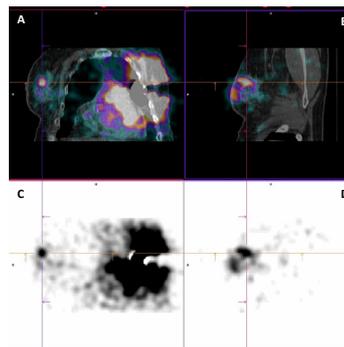
215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Case 2: 70-year-old female, invasive ipsilateral breast tumour recurrence



- Moderately differentiated, invasive lobular breast carcinoma of the left breast and lymphedema of the right breast
 - cT1c, cN1, ER 90%, PR 2-3 %, no Her2/neu, Ki-67 5 %.
 - First time (age of 57y):
 - BRC left breast (ductal-lobular carcinoma, pT1c, G3)
 - With axillary lymph node metastases (pN2a).
 - Adjuvant polychemotherapy with 3 cycles of 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC)
 - 3 cycles of docetaxel
 - BCT, SLND, and local radiation therapy of the left breast.
 - Biopsy: right breast / punch biopsy of the skin benign findings
 - Biopsy: Lymph node metastasis: up to 0.5 cm, type: lobular type of the left breast (SLN scintigraphy with Tc-99m nanocolloid)
- **Confirmation lymph drainage from the left breast to the right side. A lymph drainage to the left axillary was not detectable.**





215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Discussion & Conclusion



- Both cases represent the situation of an IBTR with a history of undergoing SLNB and radiotherapy.
- Aberrant lymphatic mapping to the contralateral side was detectable with a standard lymphoscintigraphy with Tc-99m nanocolloid

Case I

- SLN of the contralateral axilla identified
- reSLNB was possible -> more accurate tumor classification and prognosis of the disease could be presented.

Case II

- metastatic affected aberrant lymph node displayed
- helped to facilitate a target adjuvant therapy

- **Altered lymphatic pathways and reSLNB are key factors in the diagnostic and surgical approach of axillary staging in IBTR**

Status-Quo of Current Research

- Previous analyses have examined retrospective studies
 - Heterogeneity of the surgical methods
 - Previous treatments such as radiation or chemotherapy were usually not taken into account
- Future studies on altered lymphatic pathways in the context of reSLNB should consider prospective analysis
 - Effect of radiation therapy and systematic therapy on the lymphatic pathways and aberrant SLN should be investigated
 - Standard diagnosis and therapy should be formulated

Der Einfluss von Tumor-BRCA1/2-Mutationen auf die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) und das Überleben von Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom nach 12 Wochen anthrazyklinfreier neoadjuvanter Chemotherapie: Translationale Ergebnisse der WSG-ADAPT TN Studie

Lisa Katharina Richters¹, Oleg Gluz², Nana Weber-Lassalle¹, Matthias Christgen³, Heinz Haverkamp¹, Sherko Kümmel⁴, Mohamad Kayali¹, Ronald Kates⁵, Eva-Maria Grischke⁶, Michael Braun⁷, Mathias Warm⁸, Rachel Würstlein⁹, Corinna Ernst¹, Monika Graeser², Jan Hauke¹, Ulrike Nitz², Hans Heinrich Kreipe³, Rita K. Schmutzler¹, Nadia Harbeck⁹, Eric Hahnen¹

¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, ²Evangelisches Krankenhaus Bethesda Mönchengladbach, ³Medizinische Hochschule Hannover, ⁴KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte, ⁵Westdeutsche Studiengruppe (WSG) Mönchengladbach, ⁶Eberhard Karls Universität Tübingen, ⁷Rotkreuzklinikum München, ⁸Krankenhaus Köln-Holweide, ⁹Klinikum der Universität München (LMU) und CCC München

In der randomisierten Phase-II-Studie WSG-ADPAT TN (NCT01815242) zeigte sich bei Patientinnen mit einem frühen triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) nach 12 Wochen anthrazyklinfreier neoadjuvanter Chemotherapie mit Nab-Paclitaxel/ Carboplatin eine wesentlich höhere pCR-Rate (ypT0/ypTis, ypN0) als nach Nab-Paclitaxel/Gemcitabin (45.9% vs 28.7%) [Gluz et al, JNCI, 2018]. Das Vorliegen einer pCR war nach 3 Jahren Follow-up eindeutig mit einem verbesserten krankheitsfreien Überleben (iDFS) verbunden [Gluz et al, Int J Can, 2020]. Hier wird das Vorkommen von Tumormutationen in Brustkrebs-assoziierten Genen und der Einfluss einer BRCA1/2-Mutation auf die pCR-Rate und das Überleben untersucht.

Es erfolgte eine NGS-basierte Panel-Analyse von BRCA1/2 und 18 weiteren (potenziell) Brustkrebs-assoziierten Genen an DNA von prätherapeutischen Biopsien (Gemcitabin-Arm: n=158, Carboplatin-Arm: n=108). Varianten mit einer Variant Fraction $\geq 5\%$ wurden eingeschlossen und gemäß IARC- und ENIGMA-Richtlinien klassifiziert. Die statistische Auswertung erfolgte mit Chi-Quadrat-, Fisher- oder Wilcoxon-Rangsummen-Tests. Das iDFS wurde mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mit Logrank-Tests verglichen. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant gewertet.

Pathogene BRCA1/2-Mutationen wurden in 15.8% der analysierten Tumorproben (42/266) gefunden. In der BRCA1/2-negativen Kohorte wiesen 19 Proben Mutationen in weiteren (potenziellen) Brustkrebsrisikogenen auf (7.1%). Insgesamt zeigten 89.1% der Tumore mindestens eine Mutation in TP53, PIK3CA, PTEN oder MAP3K1, in 22 Fällen wurde keine Mutation nachgewiesen. Patientinnen mit einer Tumor-BRCA1/2-Mutation (n=42) erreichten eine pCR in 45.2% vs 34.4% in der BRCA1/2-negativen Kohorte (OR=1.6, 95%-KI: 0.8-3.1, p=0.18). Die höchste pCR-Rate mit 64.3% wurde in der kleinen Gruppe der BRCA1/2-positiven mit Carboplatin-Therapie (n=14) erzielt vs 34.5% in allen anderen (OR=3.4, 95%KI: 1.1-10.5; p=0.03). Der direkte Vergleich mit Patientinnen mit Tumor-BRCA1/2-Mutation im Gemcitabin-Arm (n=28, pCR-Rate=35.7%, OR=3.2, 95%-KI: 0.9-12.4, p=0.08) erreichte keine statistische Signifikanz. Der positive Effekt der pCR auf das iDFS scheint in der BRCA1/2-positiven (n=42, p=0.07) ebenso wie in der BRCA1/2-negativen Gruppe (p<0.001) vorzuliegen. Es wurde kein Hinweis auf einen prädiktiven Einfluss von Tumor-BRCA1/2-Mutationen auf den Effekt einer zusätzlichen adjuvanten Epirubicin/Cyclophosphamid-Gabe gesehen.

Bei TNBC-Patientinnen mit einer Tumor-BRCA1/2-Mutation konnte nach nur 12 Wochen neoadjuvanter Therapie mit Nab-Paclitaxel/Carboplatin eine pCR-Rate von 64% beobachtet werden. Diese hocheffektive Kombination könnte für diese Subgruppe eine erfolgsversprechende anthrazyklinfreie Deeskalationsstrategie darstellen. Eine weitere prospektive Validierung in einer größeren Kohorte mit längerem Follow-up ist jedoch erforderlich. Ebenso sollte die prädiktive/ prognostische Bedeutung einer somatischen Mutation im Vergleich zur Keimbahnmutation in BRCA1/2 untersucht werden.

Wissen-generierende Versorgung im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs: Darstellung des Versorgungskonzepts am Beispiel des SCCOHT mit *SMARCA4*-Sequenzvarianten bei Ovarialkarzinomen vor dem 41. Lebensjahr

Natalie Herold¹, Jan Hauke¹, Beyhan Ataseven², Björn Lampe³, Birgid Schömig-Markiefka¹, Sebastian Heikus⁴, Christoph Engel⁵, Johanna Schmolling¹, Kerstin Rhiem¹, Rita-Katharina Schmutzler¹, Eric Hahnen¹

¹Universität zu Köln und Universitätsklinikum Köln, ²KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte, ³Kaiserswerther Diakonie, Florence-Nightingale-Krankenhaus, ⁴Zentrum für Pathologie Essen-Mitte, ⁵Universität Leipzig

Das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type; SCCOHT) ist selten – und dennoch das häufigste undifferenzierte Ovarialmalignom bei Frauen unter 40 Jahren. *SMARCA4* wurde als monogenes Prädispositionsgen für SCCOHT beschrieben. In unserer Studie untersuchten wir am Kölner Standort des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium Hereditary Breast and Ovarian cancer, GC-HBOC) die Prävalenz von *SMARCA4*-Mutationen in einer Kohorte von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom (OC) unter 41 Jahren. In dieser Arbeit wird das Wissen-generierende Versorgungskonzept des GC-HBOC am Beispiel des SCCOHT dargestellt.

Die Genotyp- und Phänotypdaten aller teilnehmenden Familien werden in der Registerdatenbank des GC-HBOC dokumentiert (HerediCaRe). Diese Daten umfassen histopathologische Merkmale, Therapie, follow-up sowie die Familienanamnese mit ggf. weiteren Karzinomen. Die Registerdatenbank HerediCaRe wurde auf OC Indexpatientinnen mit einem Erkrankungsalter unter 41 Jahren gescreent, die über das Zentrum Köln konsekutiv identifiziert wurden. Die resultierende Kohorte umfasste 209 OC Indexpatientinnen, die auf Mutationen in *SMARCA4* und weiteren OC-Prädispositionsgenen untersucht wurden (TruRisk® Genpanel).

In der Kohorte wurden drei SCCOHT-Indexpatientinnen identifiziert (3/209, 1,4%). Zwei Indexpatientinnen trugen heterozygote, pathogene *SMARCA4*-Mutation in der Keimbahn (c.1648dupC, p.(Leu550Pro fs*14), Exon 11; c.810dup, p.(Gly271Arg fs*16), Exon 6). Beide sind im Alter von 27 Jahren erkrankt und nun im Alter von 32 bzw. 30 Jahren rezidivfrei. Die dritte SCCOHT-Indexpatientin trug keine *SMARCA4*-Mutation in der Keimbahn, jedoch eine somatische *SMARCA4*-Mutation im Tumorgewebe (c.3168+1G>A, p.(Gly1028_Glu1056del), Exon 22). Sie war im Alter von 36 Jahren erkrankt und ist im Alter von 38 Jahren verstorben. Bei den verbleibenden 206 OC Indexpatientinnen mit anderen histologischen OC Subtypen lagen keine *SMARCA4*-Mutation in der Keimbahn vor. Im Rahmen der Präsentation wird detailliert auf die Familienstammbäume, das Ergebnis der prädiktiven Testungen in den *SMARCA4*-positiven Familien und die verminderte Erkrankungspenetranz eingegangen.

Die klinische Versorgung der Patientinnen im GC-HBOC findet in einem wissen generierenden flächendeckenden Versorgungskonzept statt, welches zertifizierte gynäkologische Krebszentren einbezieht. Wissensgenerierung erfordert wissenschaftliche Begleitprogramme – insbesondere bei seltenen Tumorentitäten. Zu diesem Zweck führt das GC-HBOC Forschungsprojekte in den folgenden Bereichen durch: genetische Diagnostik, klinische Prävention, Weiterbildung und Gesundheitskompetenz, sowie zu ethischen, rechtlichen und soziale Implikationen (ELSI). Darauf basierend erfolgt die Entwicklung neuer Versorgungskonzepte und die Translation in die klinische Versorgung. Beispielhaft für die seltene Tumorentität des SCCOHT wird im Rahmen des Vortrags auf die klinische Bedeutung der flächendeckenden Kooperation mit den gynäkologischen Krebszentren der Region eingegangen und die prospektive Registerstudie HerediCaRe dargestellt. Das GC-HBOC hat auf Basis der vorliegenden Erhebungen *SMARCA4* als neues Kerngen in die TruRisk® Routinediagnostik übernommen.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Wissen-generierende Versorgung im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs: Darstellung des Versorgungskonzepts am Beispiel des SCCOHT mit SMARCA4-Sequenzvarianten bei Ovarialkarzinomen vor dem 41. Lebensjahr

Natalie Herold¹, Jan Hauke², Beyhan Ataseven², Björn Lampe⁶, Birgid Schömg-Markieffa⁵, Sebastian Heikaus¹, Christoph Engel⁷, Johanna Schmollinger¹, Kerstin Rhiem¹, Rita-Katharina Schmutzler¹, Eric Hahnen¹

¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, CIO, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln und Universitätsklinikum Köln, ²KEM Evangelische Kliniken Essen-Mitte, ³Kaiserswerther Diakonie, Florence-Nightingale-Krankenhaus, Düsseldorf, ⁴Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln, ⁵Zentrum für Pathologie Essen-Mitte, ⁶Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Universität Leipzig

Einleitung

Das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (small-cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type; SCCOHT) ist selten - und dennoch das häufigste undifferenzierte Ovarialmalignom bei Frauen unter 40 Jahren. SMARCA4 wurde als monogenes Prädispositionsgen für SCCOHT beschrieben.

In unserer Studie untersuchten wir die Prävalenz von SMARCA4-Mutationen in einer Kohorte von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom (OC) unter 41 am Kölner Standort des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium Hereditary Breast and Ovarian cancer, GC-HBOC).

In dieser Arbeit wird das Wissen-generierende Versorgungskonzept des GC-HBOC am Beispiel des SCCOHT dargestellt (Abbildung 1).

Material und Methoden

Die Registerdatenbank HerediCaRe wurde auf OC Indexpatientinnen mit einem Erkrankungsalter unter 41 Jahren gescreent, die über das Zentrum Köln konsekutiv identifiziert wurden. Die resultierende Kohorte umfasste 208 OC Indexpatientinnen, die auf Mutationen in SMARCA4 und weiteren OC-Prädispositionsgenen untersucht wurden (TruRisk® Genpanel).

Die TruRisk® Genpanel-Analyse berücksichtigt alle bekannten Risikogene für den erblichen Brust- und Eierstockkrebs (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, RAD51C, RAD51D, TP53); indikationsbezogen werden die Gene EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, STK11 untersucht. SMARCA4 wurde bislang als Kandidatengen untersucht.



Abbildung 1 Wissen-generierendes Versorgungskonzept des GC-HBOC. Grafik: Petra Kleinwächter



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse

In unserer Kohorte fanden sich im Auswertungszeitraum bis 2020 208 OC Indexfälle mit ED unter 41. Für alle Fälle lag die Eigenanamnese und die Familienanamnese vor. Ein histologischer Befund lag für 191 von 208 Fällen vor (92%) (Tabelle 1). 13 hatten eine positive Familienanamnese mit mindestens einem weiteren BC und/ oder einem OC Fall in der Familie.

37 der OC Patientinnen (18%) trugen eine pathogene Variante in einem Kerngen oder einem Forschungsgen des TruRisk® Genpanels. Die am häufigsten veränderten Gene waren BRCA1 (n=21), FANCM (n=3), ATM (n=2) und SMARCA4 (n=2). Jeweils eine Patientin trug eine Variante in den Genen BRCA2, BRIP1, CHEK2, RAD51C, FANCC, RAD51C sowie in den Lynch-Genen MLH1, MSH2, PMS2. Der Phänotyp ist in Tabelle 2 dargestellt.

In unserer Kohorte haben wir 3 SCCOHT Indexpatientinnen identifiziert, die Familien werden nun dargestellt.

Familie eins.

Nachweis eines SCCOHT im Alter von 36 Jahren mit Hyperkalzämie (4,23mmol/l). pT1a G3 Ki67 70%. Singuläres OC unter 80.

Die Keimbahnanalyse war unauffällig, in der ergänzend durchgeführten Tumoranalyse wurde eine somatische Sequenzvariante in SMARCA4, Klasse 4 identifiziert (c.3168+1G>A, p.(Gly1028_Glu1056del), Exon 22.

Trotz Operation und adjuvanter Chemotherapie nach dem PAVEV und CARBOFC Regime ist die Patientin 15 Monate nach Erstdiagnose verstorben. Eine prädiiktive Testung von Angehörigen ist nicht erforderlich.

Familie zwei.

Nachweis eines SCCOHT im Alter von 27 Jahren mit Hyperkalzämie (3,84mmol/l). pT1a G3 pN0 (0/49). Singuläres OC unter 80.

Nachweis einer Keimbahnmutation in SMARCA4 Klasse 5, c.1648dupC, p.(Leu550Pro fs*14), Exon 11. Z.n. fertilitätserhaltender Operation und adjuvanter Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid. Die Patientin ist seit 59 Monaten rezidivfrei. Ihre Mutter wurde prädiiktiv positiv getestet und hat sich im Alter von 57 Jahren für die risikoreduzierende Adrenektomie entschieden, dies bestätigt die Datenlage zur verminderten Penetranz. **Abbildung 2a-c.**

Histopathological marks	Total 208
serous and/or papillary including borderline	110
endometrioid including borderline	13
clear cell	6
maximal including borderline including papillary, mucinous	35
Small cell carcinoma hypercalcemic type (SCCOHT)	3
other unspecified	24
missing	17

Tabelle 1 Histopathologie der 208 Ovarialkarzinome

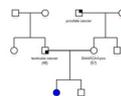


Abbildung 2a-c a. Familienstammbaum mit Nachweis von singulärem OC. b. Präoperatives MFF mit Darstellung des Unterbauchtumors c. Intraoperatives Präparat mit makroskopischem Bild des SCCOHT

Core genes (group b)	OC Age (or onset)	Phenotype OC	Other Ca (age)
ATM	34	borderline Ca	
ATM	40	Serous Borderline Ca	
BRIP1	25	Papillary Adeno Ca	
CHEK2	36	Serous Adeno Ca	
MLH1	40	Endometrioid Adeno Ca	
MSH2	37	No subclassification of OC (1980)	Endometrial Ca (33) CA Colon descendens (33) CA Colon ascendens (27)
PMS2	30	Clear cell Ca	
RAD51C	32	Adeno Ca	
Other genes (group c)			
FANCC	32	Serous Cystadenoma	
FANCM	26	Serous Cystadenoma	
FANCM	39	Clear Cell Ca	
FANCM	39	No subclassification of OC (1981)	DGS (85)
RAD50	33	Serous Cystadenoma	
SMARCA4	27	SCCOHT	
SMARCA4	27	SCCOHT	

Tabelle 2 Genotyp-Phänotyp-Korrelation der 15 Anlagetragenden mit Keimbahnmutationen in Kerngenen oder Forschungsgenen ohne BRCA1/2



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse

Familie drei. Nachweis eines SCCOHT im Alter von 27 Jahren mit Hyperkalzämie (2,62mmol/l). pT1a pN0 (0/40) pL0 pV0 G4 FIGO IA. Zwei OC unter 80. Nachweis einer Keimbahnmutation in SMARCA4 Klasse 5, c.810dup, p.(Gly271Arg fs*16), Exon 6. Z.n. Operation und adjuvanter Chemotherapie nach dem PAVEV Schema mit Stammzelltransplantation. Die Patientin ist seit 43 Monaten rezidivfrei. Ihre Mutter wurde im Alter von 58 Jahren prädiiktiv positiv getestet. Bei ihr wurden im Alter von 30 und 49 Jahren das rechte und linke Adnex aus anderen Indikationen entfernt. Ihre Schwester war im Alter von 25 Jahren an einem undifferenzierten OC erkrankt und verstorben. An Normalgewebe wurde die SMARCA4 Variante bestätigt. In Kenntnis des Genbefunds zeigt der Tumor Charakteristika einer seltenen Unterform des SCCOHT, der großzelligen Variante. **Abbildungen 3a-c.**

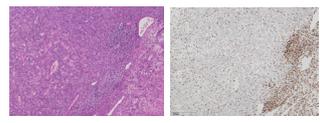
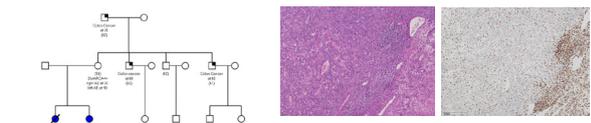


Abbildung 3a-c a. Familienstammbaum mit Nachweis von 2OC unter 80. b. Lichtmikroskopisch sieht beim SCCOHT spinellförmige, adhärente Zellen sowie abgerundete Zellen zu beobachten (x100). c. Vollständiger Verlust der SMARCA4-Färbung in den Tumorzellaggregaten, vollständige Färbung von Lymphozyten als interne Positivkontrolle.

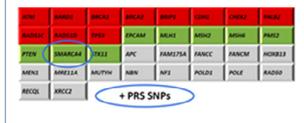


Abbildung 4 TruRisk® Genpanel V3 mit Polygenic Risk Score (PRS) und Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die klinische Versorgung der Patientinnen im GC-HBOC findet in einem wissen generierenden flächendeckenden Versorgungskonzept statt, welches zertifizierte gynäkologische Krebszentren einbezieht. Wissensgenerierung erfordert wissenschaftliche Begleitprogramme – insbesondere bei seltenen Tumorentitäten. Zu diesem Zweck führt das GC-HBOC Forschungsprojekte in den folgenden Bereichen durch: genetische Diagnostik, klinische Prävention, Weiterbildung und Gesundheitskompetenz, sowie zu ethischen, rechtlichen und sozialen Implikationen (ELSI). Darauf basierend erfolgt die Entwicklung neuer Versorgungskonzepte und die Translation in die klinische Versorgung. Beispielhaft für die seltene Tumorentität des SCCOHT zeigt sich die klinische Bedeutung der flächendeckenden Kooperation mit den gynäkologischen Krebszentren der Region und die Wertigkeit der prospektiven Registerstudie HerediCaRe. Durch nationale und internationale Kooperationen können künftig Aussagen zum Anteil somatischer und Keimbahnmutationen in SMARCA4 assoziierten SCCOHT, zur Prävalenz und ggf. zur Penetranz getroffen werden. Diese Erkenntnisse können dann in die Beratung der Familien einfließen. Das GC-HBOC hat auf Basis der vorliegenden Erhebungen SMARCA4 als neues erweitertes Kerngen in die TruRisk® Routinediagnostik übernommen. **Abbildung 4.**

Identification of an insertion of L1PA7 into the BRCA2 coding sequence by enhanced bioinformatic screening for structural variants

Corinna Ernst¹, Katharina Keupp¹, Gizem Sahin¹, Britta Blümcke¹, Louisa Lepkes¹, Jan Hauke¹, Lisa Richters¹, Mohamad Kayali¹, Barbara Wappenschmidt¹, Rita K. Schmutzler¹, Eric Hahnen¹, Esther Pohl-Rescigno¹

¹Universität zu Köln

Although multi-gene panels allow for the simultaneous screening of the entirety of established risk genes and the sensitivity of molecular genetic diagnostics has improved steadily over the last years, in more than two thirds of families at increased risk for breast and/or ovarian cancer (BC/OC) a genetic cause is still unknown. One possible reason is the existence of still unknown genetic risk factors, another explanation is the limitation of next-generation sequencing analyses, e.g. with regard to the detection of aberrations affecting more than 50 bp, so-called structural variants (SVs).

Here we report the case of a previously non-informatively tested female index patient with bilateral BC (age at diagnoses 30 and 36 years), for who intensified bioinformatic screening for SVs revealed the prediction of a genomic rearrangement using the BreakMer software and an insertion of a non-reference mobile element of the L1 family by the Mobster software, respectively, in exon 11 of the BRCA2 gene. The SV caller software Manta did not predict any alteration concerning exon 11 in BRCA2, but at the corresponding genomic position, the accumulation of 86 break points in split read alignments in a total of 433 sequencing reads was observed. Long-range polymerase chain reaction (PCR) using primers flanking the predicted insertion breakpoint c.3257_3258 in BRCA2, subsequent Sanger sequencing of gel-extracted PCR products, and sequence analysis of the insertion using RepeatMasker yield verification of the insertion c.3257_3258ins(366?) (transcript NM_000059).

The insertion derives from the transposition of at least 366 bp of the 3'-end of human retrotransposon LINE-1 (L1Hs), also known as L1PA7, into the coding sequence and is predicted to cause a frameshift and premature protein truncation p.(Ile1086Metfs*54) resulting in the loss of 2,280 amino acids. Therefore, loss of BRCA2 function is very likely and the variant can be classified as pathogenic (IARC class 5).

Our study demonstrates how genetic counseling based on multi-gene panel sequencing can be improved by comprehensive bioinformatic analyses that go beyond standard variant calling.

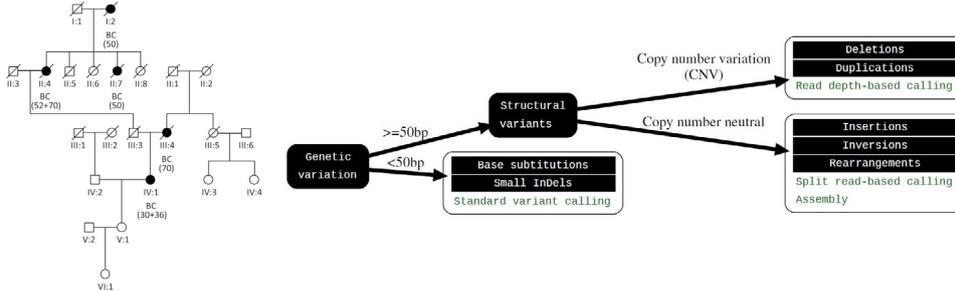


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Identification of an insertion of L1PA7 into the *BRCA2* coding sequence by enhanced bioinformatic screening for structural variants

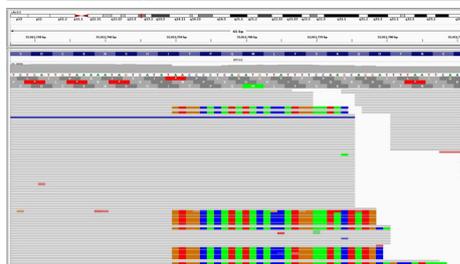
Corinna Ernst, Katharina Keupp, Gizem Sahin, Britta Blümcke, Louisa Lepkes, Jan Hauke, Lisa Richters, Mohamad Kayali, Barbara Wappenschmidt, Rita K. Schmutzler, Eric Hahnen, Esther Pohl-Rescigno
Center for Familial Breast and Ovarian Cancer, Center for Integrated Oncology (CIO), University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany.



215. Tagung der NWGGG

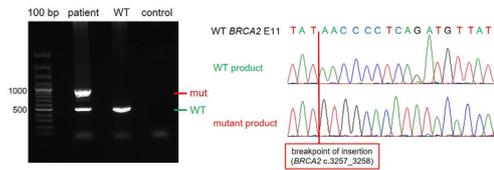
27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Software	Prediction for exon 11 <i>BRCA2</i>
Manta	No alteration
BreakMer	Genomic rearrangement
Mobster	Non-reference mobile element insertion of the L1-family



Accumulation of 86 break points in split read alignments in a total of 433 sequencing reads

Sanger sequencing of gel-extracted PCR products



RepeatMasker search

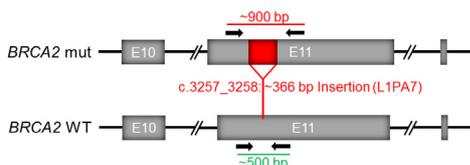
```
3374 0.55 0.00 0.00 Insertion 1 366 (0) L1HS_3end#LINE/L1 525 890 (12) m_bla551i0
Insertion 1 GTGGCACATATACACCATTGGAACTACTATGACAGCCATAAAAAAATGATGAGT 50
L1HS_3end#LIN 525 GTGGCACATATACACCATTGGAACTACTATGACAGCCATAAAAAAATGATGAGT 574
Insertion 51 TCATATCCTTTGTAGGGACATGGATGAAATTGAAACCATCATCTTCAGT 100
L1HS_3end#LIN 575 TCATATCCTTTGTAGGGACATGGATGAAATTGAAACCATCATCTTCAGT 624
Insertion 101 AAACATATGCGAAGACAAAACAAAACCAACCCGATATTCCTCACTCATAGG 150
L1HS_3end#LIN 625 AAACATATGCGAAGACAAAACAAAACCAACCCGATATTCCTCACTCATAGG 674
Insertion 151 TGGGAATTGAAACATGAGATCACATGGACACAGGAAGGGGATATCACAC 200
```



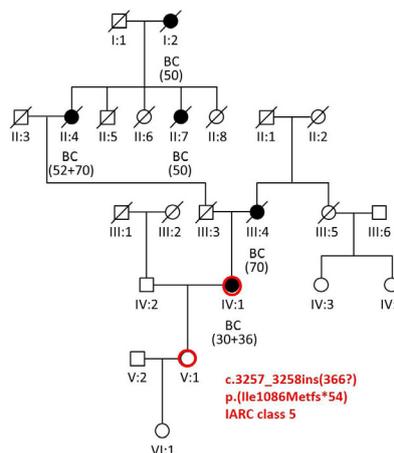
215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Insertion of at least 366 bp of the 3'-end of human retrotransposon LINE-1 (also known as L1PA7), into the coding sequence causing a premature protein truncation resulting in loss of 2280 amino acids.



Conclusion
Comprehensive bioinformatic analyses that go beyond standard variant calling improve the sensitivity of multi gene panel sequencing in a routine diagnostic setting



Urban deprivation and health services uptake: the example of genetic counselling at the Cologne Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer

Anja Tüchler¹, Robert Rémy¹, Kerstin Rhiem¹, Rita K. Schmutzler¹, Timo-Kolja Pförtner¹

¹Uniklinik Köln

As the field of personalized medicine continues to grow, social inequalities in the use of these health services need to be addressed, as a social gradient for the utilization of health services has been observed. We present first data on socioeconomic differences in the uptake of genetic counselling in the German health care setting, using patient data from the Cologne Centre for Familial Breast and Ovarian Cancer.

Data from patients with a residential address in Cologne were assigned to their respective city district (n = 86). Empirical Bayes Smoothed (EBS) uptake rates per 1.000 inhabitants were calculated for each district and used as dependent variable in bivariate spatial ordinary least squares (OLS) regression models. An index for multiple urban deprivation for the city of Cologne, migration levels and mean age per city district were used as explanatory variables.

Data of 3,109 patients were considered for this analysis. City district level EBS-rates ranged from 1.54 – 4.54 patients per 1.000 inhabitants, mean EBS-uptake rate was 2.83 (95% confidence interval 2.69 – 2.96). Bivariate OLS spatial regression models revealed migration ($R^2 = 0.499$) and multiple deprivation ($R^2 = 0.574$) as suitable explanatory factors for the variance in uptake rates.

Substantial differences in the uptake of genetic counselling services were observed in the city of Cologne. These differences were shown to be closely related to area-based deprivation and migration levels.

Do women understand their genetic test result? Insights from women tested non-informatively in the context of familial breast and ovarian cancer

Anja Tüchler¹, Julia Dick¹, Anne Brédart², Dominique Stoppa-Lyonnet², Kerstin Rhiem¹, Rita Schmutzler¹

¹Uniklinik Köln, ²Institut Curie Frankreich

Women with a family history of breast and ovarian cancer receive a non-informative genetic test result, when multigene panel testing (MGPT) for breast and ovarian cancer did not detect a pathogenic variant. However, literature has shown that genetic literacy in patients and counselees in the context of familial breast and ovarian cancer is low and reproduction of genetic test results is often inaccurate. We present evidence on how counselees understand their genetic test result in a cohort of women tested non-informatively for breast and ovarian cancer susceptibility genes.

97 cancer-unaffected women with a family history of BC/OC but non-informatively tested index cases were enrolled in a prospective observational study at the Familial Breast and Ovarian Cancer Centre in Cologne between November 2019 and September 2020. They received MGPT using the TruRisk® gene panel in a study setting approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty at the University Cologne (No. 16-098). Two months after genetic test result disclosure, they were asked to state their genetic test result. The answers were compared to their medical records. The study was funded by the EU-funded BRIDGES project (Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing, Horizon2020).

81 women aged 22-66 (mean (SD): 41.7 (8.5)) received a non-informative genetic test result and returned their questionnaire. Two months after genetic test result disclosure, the majority of women (70; 86.4%) correctly stated, that no pathogenic variant was detected by MGPT (i.e. non-informative genetic test result). Eight women (9.9%) falsely stated that a pathogenic variant associated with moderate risk for breast cancer was detected. Three women (3.7%) falsely thought that a variant of uncertain significance (VUS) was detected, while no participant thought they had a pathogenic variant associated with a high risk for developing breast cancer.

Our results indicate that a small percentage of women (13.6 %) have difficulties to correctly state their non-informative genetic test result. This may stem from a possible confusion of medical and/or genetic terminology (e.g. being at moderate risk due to family history versus having a pathogenic variant associated with moderate risk). The enhancement of comprehensible communication strategies and information sources are warranted.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Do women understand their genetic test result?

Insights from women tested non-informatively in the context of familial breast and ovarian cancer

Anja Tüchler¹, Julia Dick¹, Anne Brédart², Dominique Stoppa-Lyonnet², Kerstin Rhiem¹, Rita Schmutzler¹
¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie, Uniklinik Köln
²Institut Curie, Paris, Frankreich

Hintergrund

- Ergebnisse molekulargenetischen Panel-Untersuchungen, bei denen keine pathogene Variante in einem Risikogen identifiziert werden kann, heißen „nicht-informativ“
- Hinweise auf Verständnisschwierigkeiten und falsche Wiedergabe der Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen
 - Vos et al.: Opening the psychological black box in genetic counseling. The psychological impact of DNA testing is predicted by the counselees' perception, the medical impact by the pathogenic or uninformative BRCA1/2-result. *Psychooncology*. 2012 Jan;21(1):29-42. doi: 10.1002/pon.1864.
 - Jacobs et al.: Accuracy of recall of information about a cancer-predisposing BRCA1/2 gene mutation among patients and relatives. *Eur J Hum Genet*. 2015 Feb;23(2): 147-51. doi: 10.1038/ejhg.2014.84.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden

- Prospektive Beobachtungsstudie am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Köln (11/2019-09/2020)
- Einschluss 97 nicht-erkrankter Frauen aus Familien mit Häufung von Brust- und/oder Eierstockkrebsfällen und nicht-informativer Indextestung
- Molekulargenetische Untersuchung (MGU) mittels TruRisk®-Panelanalyse
- 2 Monate nach Mitteilung des Genbefundes: Fragebogen mit der Bitte um Nennung des Ergebnisses der MGU
- Abgleich der Angaben mit Patientenakte

Ethikvotum: Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Köln, Nr. 16- 098

Finanzierung: Europäischen Kommission, Horizon2020, BRIDGES (Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing)



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse

- **Rücklauf:** 83.5% (81 von 97)
- **Alter:** 22-66 Jahre, Median (SD): 41.7 (8.5)
- Der Großteil der Befragten gab ihr nicht-informatives Ergebnis der MGU korrekt wieder
- 13.6% der Befragten gaben an, ein anderes MGU-Ergebnis zu haben

Angabe im Fragebogen	N	% von 81
Nicht-informativer Befund	70	86.4%
Pathogene Variante in einem Hochrisiko-Gen	0	0%
Pathogene Variante in einem moderaten Risikogen	8	9.9%
Variante unklarer Signifikanz	3	3.7%

Tab 1. Darstellung der Antworten zur Frage nach dem Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung

Offene Fragen & Ausblick

- **Wie sind die falschen Antworten einzuordnen?** Tatsächliches falsches Verständnis vs. Verwecheln von Fachbegriffen?
- **Welche Auswirkungen kann dies haben?** ⇒ Psychosoziale Studie im Rahmen von BRIDGES
- **Was tun?** Kommunikationsstrategien verbessern und Informationsmaterialien zur Verfügung stellen ⇒ IPAAC



Das simultane Ovarial- und Mammakarzinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung?

Thomas Kaleta¹, Anne Kathrin Volkmer¹, Sjetlana Mohrmann¹, Dorothee Haas¹, Natalia Krawczyk¹, Eugen Ruckhäberle¹, Tanja Fehm¹

¹Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Wir berichten über drei Patientinnen mit simultanem Ovarial- und Mammakarzinom, die in der hiesigen Klinik behandelt werden. Hierbei stellen wir anhand dieser Fallbeispiele die diagnostischen und therapeutischen Besonderheiten dieser Situation dar.

In allen hier vorgestellten Fällen konnte das invasive Mammakarzinom jeweils durch eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie gesichert werden. Bei allen Patientinnen zeigten sich in der Staging-Computertomographie Hinweise auf eine Peritonealkarzinose oder Raumforderung im Adnexitisbereich, die jeweils per diagnostischer Laparoskopie histologisch gesichert werden konnten. In einem der beschriebenen Fälle wurde während der Laparoskopie auf eine Längslaparotomie zur Beurteilung der Operabilität des Ovarialkarzinoms konvertiert. Eine Patientin wies bereits bei Diagnosestellung bereits eine pleurale Metastasierung auf.

Alle drei Patientinnen (Alter zwischen 60. und 64. Lebensjahr) weisen eine familiäre Vorbelastung bezüglich eines Mammakarzinoms auf (Gen Risk Score 3-5). In allen Fällen wurde ein invasives Mammakarzinom eines NST mit einer G3- Differenzierung (1x beidseitig, 2x einseitig) und hoher Proliferationsrate (Ki67 40-80%) diagnostiziert. Bei 2 der 3 Patientinnen zeigt sich bereits eine axilläre Lymphknotenmetastasierung. Eine Patientin wurde bereits genetisch abgeklärt mit dem Ergebnis einer BRCA-1-Mutation, hier wurde ein triple negatives Mammakarzinom diagnostiziert. Bei dieser Patientin konnte per diagnostischer Laparoskopie ein seröses high grade Adenokarzinom des Peritoneums diagnostiziert werden. Zudem wies diese Patientin bereits eine pleurale Metastasierung (zytologisch gesichert) auf. Bei den beiden anderen Patientinnen (beide Hormonrezeptoren positives, HER-2neu negatives Mammakarzinoms) wurde jeweils ein seröses high grade Adenokarzinom sowie ein seröser Borderlinetumor des Ovars diagnostiziert. Therapieentscheidend ist die metastatische Ausbreitung beider Karzinome, da insbesondere bei der Patientin mit bereits pleuraler Metastasierung neben einer palliativen Systemtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, auch Bevacizumab hinzugefügt sowie Olaparib zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ergänzt werden konnte. Bei der Patientin mit dem serösen Borderlinetumor erfolgt eine Komplettierungsoperation sowie eine neoadjuvante Systemtherapie für das Mammakarzinom mit Epirubicin/ Cyclophosphamid sowie Paclitaxel (aktuell noch ausstehend). Bei der Patientin mit Mamma- und Ovarialkarzinom ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung erfolgt die komplettierende Ovarialkarzinom-typische Operation sowie die adjuvante Systemtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel sowie die operative Therapie des Mammakarzinoms (aktuell noch ausstehend).

Bei entsprechender Risikokonstellation sollte ein simultanes Mamma- und Ovarialkarzinom diagnostisch berücksichtigt und im Falle einer unklaren Läsion in den Staginguntersuchungen auch histologisch abgeklärt werden. Hierbei lassen sich die Ovarialkarzinome minimal-invasiv durch eine diagnostische Laparoskopie sicher histologisch sichern. Bei entsprechender Indikation kann neben der klassischen Chemotherapie auch eine Therapie mit PARP-Inhibitoren hinzugefügt werden.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • KölnKaleta T¹, Volkmer AK¹, Haas D¹, Mohrmann S¹, Krawczyk N¹, Ruckhäberle E¹, Fehm T¹
¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf. Mail: thomas.kaleta@med.uni-duesseldorf.de**Das simultane Ovarial- und Mammakarzinom: eine diagnostische und therapeutische Herausforderung?****Einleitung:**

Wir berichten über drei Patientinnen mit simultanem Ovarial- und Mammakarzinom, die in der hiesigen Klinik behandelt werden. Hierbei stellen wir die diagnostischen und therapeutischen Besonderheiten dieser Situation dar.

Material und Methoden:

In allen hier vorgestellten Fällen konnte das invasive Mammakarzinom jeweils durch eine sonographisch gesteuerte Stanzbiopsie gesichert werden. Bei allen Patientinnen zeigten sich in der Staging-Computertomographie Hinweise auf eine Peritonealkarzinose oder Raumforderung im Adnexitätsbereich, die jeweils per diagnostischer Laparoskopie histologisch gesichert werden konnte.

In einem der beschriebenen Fälle wurde während der Laparoskopie auf eine Längslaparotomie zur Beurteilung der Operabilität des Ovarialkarzinoms konvertiert.

Eine Patientin wies bereits bei Diagnosestellung bereits eine pleurale Metastasierung auf.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln**Ergebnisse:**

Alle drei Patientinnen (Alter zwischen 60. und 64. Lebensjahr) weisen eine familiäre Vorbelastung bezüglich eines Mammakarzinoms auf (Gen Risk Score 3-5). In allen Fällen wurde ein invasives Mammakarzinom eines NST mit einer G3- Differenzierung (1x beidseitig, 2x einseitig) und hoher Proliferationsrate (Ki67 40-80%) diagnostiziert. Bei 2 der 3 Patientinnen zeigt sich bereits eine axilläre Lymphknotenmetastasierung. Eine Patientin wurde bereits genetisch abgeklärt mit dem Ergebnis einer BRCA-1-Mutation, hier wurde ein einseitiges, triple-negatives Mammakarzinom diagnostiziert. Bei dieser Patientin konnte per diagnostischer Laparoskopie ein seröses high grade Adenokarzinom des Peritoneums diagnostiziert werden. Zudem wies diese Patientin bereits eine pleurale Metastasierung (zytologisch gesichert) auf. Bei den beiden anderen Patientinnen wurde jeweils ein seröses high grade Adenokarzinom (sowie ein beidseitiges HR positives, Her2neu positives Mammakarzinom) sowie ein seröser Borderlinetumor des Ovars (sowie ein einseitiges HR positives, Her2neu negatives Mammakarzinom) diagnostiziert.



intraoperative, laparoskopische Bilder bei V.a. Ovarialkarzinom (das Mammakarzinom ist zu diesem Zeitpunkt bereits gesichert) bei der BRCA-1-positiven Patientin



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln**Diskussion und Schlussfolgerungen:**

Therapieentscheidend ist die metastatische Ausbreitung beider Karzinome, da insbesondere bei der Patientin mit bereits pleuraler Metastasierung neben einer palliativen Systemtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, auch Bevacizumab hinzugefügt sowie Olaparib zur Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ergänzt werden konnte.

Bei der Patientin mit serösem Borderlinetumor erfolgt eine neoadjuvante Systemtherapie für das Mammakarzinom mit Epirubicin/ Cyclophosphamid sowie Paclitaxel (gefolgt von der operativen Therapie beider Entitäten).

Bei der Patientin mit beidseitigem Mamma- und Ovarialkarzinom ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung erfolgt die adjuvante Systemtherapie mit Carboplatin und Paclitaxel sowie dualer Blockade mittels Trastuzumab und Pertuzumab (nach operativer Therapie beider Entitäten).

Bei entsprechender Risikokonstellation sollte ein simultanes Mamma- und Ovarialkarzinom diagnostisch berücksichtigt und im Falle einer unklaren Läsion in den Staginguntersuchungen auch histologisch abgeklärt werden.

Hierbei lassen sich die Ovarialkarzinome minimal-invasiv durch eine diagnostische Laparoskopie sicher histologisch sichern.

Neben einer operativen Therapie von Mamma- und Ovarialkarzinomen sind individuelle Konzepte der Systemtherapie zu berücksichtigen.

Clonal hematopoiesis-associated gene mutations in a clinical cohort of 448 patients with ovarian cancer

Konstantin Weber-Lassalle¹, Corinna Ernst¹, Alexander Reuss², Kathrin Möllenhoff³, Klaus Baumann⁴, Christian Jackisch⁵, Jan Hauke¹, Dimo Dietrich⁶, Julika Borde¹, Tjuong-Won Park-Simon⁷, Lars Hanker⁸, Katharina Prieske⁹, Sandra Schmidt¹, Nana Weber-Lassalle¹, Esther Pohl-Rescigno¹, Stefan Kommoss¹⁰, Frederik Marmé¹¹, Florian Heitz¹², Julia C. Stingl¹³, Rita K. Schmutzler¹, Philipp Harter¹², Eric Hahnen¹

¹Uniklinik Köln, ²Philipps-Universität Marburg, ³Universität zu Köln, ⁴Klinikum Ludwigshafen, ⁵Sana Klinikum Offenbach, ⁶Universitätsklinikum Bonn, ⁷Medizinische Hochschule Hannover, ⁸Universität Schleswig-Holstein, ⁹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, ¹⁰Universität Tübingen, ¹¹Universität Heidelberg, ¹²Kliniken Essen-Mitte, ¹³RWTH Aachen

Patients with cancer are at risk of secondary therapy-related myeloid neoplasms (tMNs). Acquired blood-specific mutations in clonal hematopoiesis (CH)-associated genes were identified as tMN risk factors and their occurrence associated with cancer therapy and age. Patients with ovarian cancer (OC) showed a particularly high prevalence of CH-associated gene mutations, which may additionally be explained by the high proportion of a hereditary disease cause in this cancer entity.

To address this hypothesis, we performed a retrospective analysis of 448 OC patients enrolled in the AGO-TR1 trial. Analyses included the most prevalently altered CH-associated genes DNMT3A, TET2, PPM1D, ASXL1, along with GNAS, JAK2, SF3B1, SH2B3, SRSF2, and TP53.

When stratified by the age at blood draw, prior chemotherapy and BRCA1/2 germline mutation status, CH-associated gene mutations in PPM1D associated with all three risk factors. CH-associated gene mutations in TP53 associated with prior chemotherapy and a positive BRCA1/2 mutation status, but not with the age at blood draw. OC patients with pathogenic BRCA1/2 germline mutations were more likely to acquire CH-associated gene mutations in TP53 and PPM1D, respectively, than patients without BRCA1/2 germline mutations. CH-associated gene mutations in DNMT3A and TET2 associated only with age. CH-associated gene mutations in ASXL1, recently associated with smoking behavior, did not associate with any of the risk factors investigated.

Future clinical trials are required to assess the specific tMN risk for BRCA1/2 germline mutation carriers following cancer therapy and the necessity to adapt treatment regimen.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Clonal hematopoiesis-associated gene mutations in a clinical cohort of 448 patients with ovarian cancer

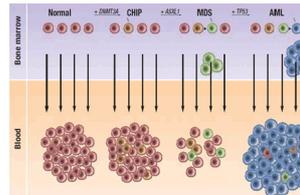
Konstantin Weber-Lassalle¹, Corinna Ernst², Alexander Reuss³, Kathrin Möllenhoff³, Klaus Baumann⁴, Christian Jackisch⁵, Jan Hauke⁶, Dimo Dietrich⁶, Julika Borde⁷, Tjong-Won Park-Simon⁷, Lars Hanke⁸, Katharina Prieske⁹, Sandra Schmidt¹⁰, Nana Weber-Lassalle¹¹, Esther Pohl-Rostig¹², Stefan Kommiss¹³, Frederik Marmé¹⁴, Florian Heitz^{15,16}, Julia C. Sängel¹⁷, Rita K. Schmutzler¹⁸, Philipp Harter¹⁹, and Eric Hallinen²⁰

¹Center for Familial Breast and Ovarian Cancer, Center for Integrated Oncology (CIO), University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ²Coordinating Center for Clinical Trials, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; ³Institute of Medical Statistics and Computational Biology, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴Department of Gynecology, Medical Center Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany; ⁵Department of Gynecology and Obstetrics, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach, Germany; ⁶Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Medical Center Bonn (UKB), Bonn, Germany; ⁷Department of Gynecology & Gynecologic Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; ⁸Department of Gynecology and Obstetrics, University of Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Germany; ⁹Department of Gynecology and Gynecologic Oncology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ¹⁰Department of Gynecology & Gynecologic Oncology, University of Tübingen, Tübingen, Germany; ¹¹Center for Tumor Disease/Department of Gynecology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ¹²Department of Gynecology & Gynecologic Oncology, Kliniken Essen-Mitte (KEM) Essig, Huisens-Stiftung/Kruppschaft GmbH, Essen, Germany; ¹³Department of Gynecology with the Center for Oncologic Surgery, Charité Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany; ¹⁴Research Division, Federal Institute for Drugs & Medical Devices, Bonn, Germany;

¹⁸These authors contributed equally to this work

Einleitung:

- Krebspatienten haben ein erhöhtes Risiko an sekundären therapiebedingten myeloischen Neoplasien (tMN) zu erkranken, z.B. an einem MDS oder einer AML
- Klonale Hämatopoese als Risikofaktor : Chemotherapie-induziert oder altersabhängig
- Hohe Prävalenz von KH-assoziierten Genmutationen in Patientinnen mit Ovarialkarzinom (Bolton et al., 2020).
- Hohe Prävalenz von Keimbahnmutationen in den *BRCA1/2*-Krebsprädisposition-Genen in OC (>10%) (Arts-de Jong et al. 2016)
- *BRCA1/2*- Mutationsträger mit OC zeigen ein deutlich günstigeres Therapieansprechen und Überleben als Nichtträger mit OC (Bolton et al., 2012; Pennington et al. 2014)



Center for Familial Breast and Ovarian Cancer
University Hospital of Cologne

Center for Integrated Oncology
Cologne Bonn



Federal Institute for Drugs and Medical Devices

Konstantin Weber-Lassalle 27.08.21



215. Tagung der NWGGG

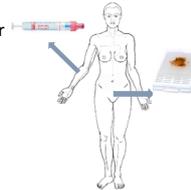
27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Fragestellung:

Modifiziert der *BRCA1/2*-Keimbahnmutationsstatus den Zusammenhang zwischen medikamentöser Behandlung und dem Auftreten von KH-assoziierten Genmutationen (direkt oder indirekt)?

Material und Methoden:

- Retrospektive Sekundäranalyse von 448 OC-Patientinnen (AGO-TR1 (NCT02222883))
- Amplifikation der DNA: 48.48 Amplikon-basierten Genpanel (Access Array®, Fluidigm, San Francisco, CA, USA), nachfolgend NGS
- Unsere Analysen umfassten die am häufigsten veränderten KH-assoziierten Gene *DNMT3A*, *TET2*, *PPM1D* und *ASXL1*, sowie *GNAS*, *JAK2*, *SF3B1*, *SH2B3*, *SRSF2* und *TP53* (Genovese et al. 2014; Xie et al. 2014)
- Die Prävalenz von KH-assoziierten Genmutationen wurde nach folgenden Kriterien bewertet:
 - (1) Alter bei der Blutentnahme
 - (2) Anzahl der vorangegangenen platin-basierten Chemotherapielinien
 - (3) *BRCA1/2*-Keimbahnmutationsstatus



Center for Familial Breast and Ovarian Cancer
University Hospital of Cologne

Center for Integrated Oncology
Cologne Bonn



Federal Institute for Drugs and Medical Devices

Konstantin Weber-Lassalle 27.08.21



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- 79/448 Patientinnen mit OC (17,6 %) trugen mindestens eine KH-assoziierte Genmutation.
- Diese Patientinnen waren statistisch signifikant älter als Pat. ohne Mutation (n=79 vs. n=369 Patienten, 64,2 vs. 58,8 Jahre, P=0,001)
- Patientinnen mit einer KH-assoziierte Genmutation erhielten statistisch signifikant eine höhere Anzahl platin-basierter Chemotherapielinien als Pat. ohne Genmutation (Mittelwert 1,43 vs. 1,02, P=0,004)
- Kein allgemeiner Zusammenhang zwischen dem *BRCA1/2*-Keimbahnmutationsstatus und dem Auftreten von KH-assoziierten Genmutationen. (P=0,44)



Center for Familial Breast and Ovarian Cancer
University Hospital of Cologne

Center for Integrated Oncology
Cologne Bonn



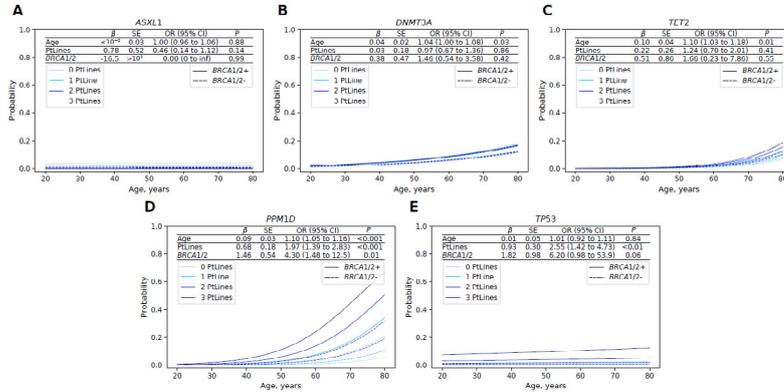
Federal Institute for Drugs and Medical Devices

Konstantin Weber-Lassalle 27.08.21



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



UNIKLINIK KÖLN Center for Familial Breast and Ovarian Cancer University Hospital of Cologne



CIO Center for Integrated Oncology Cologne Bonn



Konstantin Weber-Lassalle 27.08.21



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

•Träger von *BRCA1/2*-Keimbahnmutationen haben, wie es scheint, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, KH-assoziierte *PPM1D*- und *TP53*-Genmutationen zu erwerben.

- Grund hierfür war eine höhere Anzahl von platin-basierten Chemotherapielinien bei *BRCA1/2*-Keimbahnmutationsträgern im Vergleich zu Nicht-Trägern.
- Bei *PPM1D* und *TP53*, keine statistisch signifikante Interaktion zwischen platin-basierter Chemotherapie und *BRCA1/2*-Keimbahnmutationsstatus

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Genspezifische Effekte hinsichtlich der 3 Faktoren
- Eher indirekte Assoziation → mögliche Auswirkungen auf die klinische Behandlung von Patientinnen mit *BRCA1/2*-assoziierten erblichen Krebsarten
- Günstigeres Ansprechen auf die Therapie und einen Überlebensvorteil bei *BRCA1/2*-Keimbahnmutationsträgerinnen
- Intervall-Überwachung der Patienten nach Chemotherapie → individuelles tMN-Risiko



UNIKLINIK KÖLN Center for Familial Breast and Ovarian Cancer University Hospital of Cologne



CIO Center for Integrated Oncology Cologne Bonn



Konstantin Weber-Lassalle 27.08.21

Molekulares Therapiemonitoring beim Zervix- und Vulvakarzinom mittels ddPCR basierter Analyse der cfHPV16-DNA in der Liquid Biopsy

Fabinshy Thangarajah¹, Caroline Lenz¹, Bernd Morgenstern¹, Marie-Sandrine Pruss¹, Theuer Janina¹, Domröse Christian¹, Michael Mallmann¹, Sebastian Ludwig¹, Julian Puppe¹, Peter Mallmann¹, Reinhard Büttner¹, Christina Alidousty¹, Anne Schultheis¹

¹Universität zu Köln

Bisher existieren nur wenige Arbeiten zur Etablierung des HPV Nachweises mittels digitaler PCR bei Patientinnen mit HPV induzierten gynäkologischen Tumoren. Droplet digital PCR (ddPCR) gilt als sensitiver im Vergleich zur quantitativen PCR (qPCR). Ob die Bestimmung der zellfreien (cf) HPV 16-DNA mittels ddPCR dem konventionellen blutbasierten Biomarker (SCC) überlegen ist und ob sich die Viruslast in verschiedenen Erkrankungsstadien ändert oder ob die systemische bzw. operative Therapie diese beeinflusst, ist wenig untersucht. Ziel der Analyse ist es daher, die blutbasierte Viruslast aus cfDNA in HPV 16 assoziierten gynäkologischen Malignomen bei Erstdiagnose, Rezidiv und Progress zu analysieren. Im besonderen Fokus steht die Analyse der cfHPV16-DNA als Verlaufsparemeter unter Therapie.

Alle Patientinnen mit der Erstdiagnose, Rezidiv bzw. Progress eines HPV 16 positiven Zervix- und Vulvakarzinoms wurden eingeschlossen. Nach Isolation der cfDNA erfolgte eine blutbasierte Analyse der cfHPV16-DNA mittels ddPCR. Es erfolgte eine Analyse der Patientencharakteristika sowie die Dynamik der cfHPV16-DNA Konzentrationen im Laufe der Therapie.

In der ersten Zwischenanalyse des Projektes wurden 13 Patientinnen mit einer HPV 16 positiven Tumorerkrankung analysiert. Davon hatten 8 Patientinnen eine Erstdiagnose der Erkrankung (1 Patientin mit einem Vulvakarzinom, 7 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom). Der Mittelwert cfHPV16-DNA Konzentration in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom beträgt 405 Kopien/ml Plasma. Die Kopienzahl der HPV 16 positiven Zervixkarzinome bei Erstdiagnose korreliert mit dem FIGO Stadium. In einer Subgruppenanalyse konnte nach zytoreduktiver Chirurgie ein Abfall der Kopienzahl (703 versus 339 Kopien/ml Plasma) gezeigt werden.

Die Zwischenanalyse dieser Studie deutet die klinische Bedeutsamkeit der ddPCR basierten Bestimmung der cfHPV16-DNA in gynäkologischen Malignomen an. Die ddPCR basierte Analyse der cfHPV16-DNA ist ein vielversprechender Biomarker im Rahmen des molekularen Therapiemonitorings und sollte in weiteren prospektiven Studien mit großen Studienpopulationen untersucht werden.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

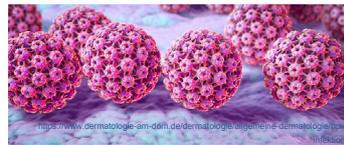
Molekulares Therapiemonitoring beim Zervix- und Vulvakarzinom mittels ddPCR basierter Analyse der cfHPV16-DNA in der Liquid Biopsy

F. Thangarajah ¹, C. Lenz ¹, B. Morgenstern ¹, M. Pruss ¹, J. Salamon ¹, C. Domröse ¹, M. Mallmann ¹, S. Ludwig ¹, D. Ratiu ¹, J. Puppe ¹, P. Mallmann ¹, R. Büttner ¹, C. Alidousty Shahraki ², A. Schultheis ²

¹ Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Uniklinik Köln
² Institut für Pathologie, Uniklinik Köln

Einleitung:

- Die Nutzung der digital droplet PCR (ddPCR) zur Detektion der humanen Papillomavirus (HPV) 16 DNA
- Untersuchung der cfHPV16-DNA als potentieller Tumormarker
- Ziel: Analyse der blutbasierten Viruslast aus cfDNA (cellfree DNA) in HPV 16 assoziierten gynäkologischen Malignomen bei Erstdiagnose, Progress und Rezidiv als Verlaufsparemeter der Diagnostik und Therapie

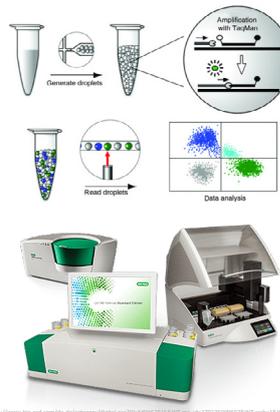


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

- Einschluss von Patientinnen mit HPV-assoziierten Zervix- und Vulvakarzinomen
- Liquid Biopsy: spezielles Abnehmeröhrchen (Blut bis zu 7 d bei Raumtemperatur haltbar)
- DNA Isolation
- Durchführung der ddPCR (BIORAD)
- Im Unterschied zur qPCR erfolgt bei der ddPCR die Quantifizierung die Gesamtzahl der initialen DNA
- Geplante Zeitpunkte der Blutabnahme: prätherapeutisch, nach einem Therapiemodul, posttherapeutisch sowie im Follow-up nach 3, 6 und 12 Monaten



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

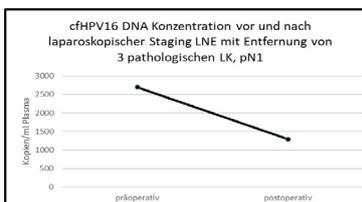
- Einschluss von bisher 13 Patientinnen
- 7 Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom und 2 Patientinnen mit Erstdiagnose Vulvakarzinom
- In einer Subgruppenanalyse konnte nach zytoreduktiver Chirurgie ein Abfall der Kopienzahl (402 versus 193 Kopien/ml Plasma) gezeigt werden (p=0,043)
- Mittelwert cfHPV16-DNA Konzentration in der Subgruppe der Patientinnen mit Erstdiagnose eines Zervixkarzinom: 405 Kopien/ml Plasma.
- Kopienzahl der HPV 16 positiven Zervixkarzinome bei Erstdiagnose korreliert signifikant mit dem FIGO Stadium (p=0,004)

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Die Quantifizierung der cfHPV16-DNA mittels ddPCR kann sich als ergänzender Tumormarker eignen
- Im Hinblick auf das Therapiemonitoring nach therapeutischer Vakzinierung ein potentiell wichtiger Marker
- Die ersten Erkenntnisse sollten in größeren Patientenkohorten untersucht werden

Übersicht der Patientinnen mit Erstdiagnose Zervixkarzinom

FIGO Stadium	n	%
I B1	2	28
I B2	2	28
II B	1	14
III B	1	14
IV A	1	14



Die prophylaktische Hilotherapy® (gradgenaues Thermoheilverfahren) vermeidet die Entwicklung von CIPN; reaktiv, sekundär eingesetzt vermeidet sie Fortschreiten der CIPN und führt zur Linderung – ein Update

Trudi Schaper¹, Mahdi Rezaei², Petra Hegener³, Günther Schmutz³, Maren Darsow¹

¹Luisenkrankenhaus GmbH, ²Europäisches Brustzentrum Rezaei, ³Medizinisches Versorgungszentrum

Die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) ist eine häufige Nebenwirkung antineoplastischer Systemtherapien. Bei der Behandlung verschiedener Tumorentitäten findet sie ihre Ausprägung in der sensiblen bzw. sensomotorischen peripheren Neuropathie, die im Zusammenhang mit Platinanaloga (Cisplatin, Oxaliplatin, seltener Carboplatin), Vinca-Alkaloiden (v. a. Vincristin, seltener auch Vinblastin und Vinorelbin), 5-Fluoropyrimiden (5-FU, Capecitabin), aber ganz besonders mit Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel, nab-Paclitaxel) beobachtet werden kann. Blackley et al. zeigten, dass die Inzidenzrate der CIPN (Grad 1-3) mit 74,4% deutlich höher ist, als bisher angenommen und eine gravierende Langzeittoxizität darstellt. CIPN persistiert über Jahre und beeinflusst die Lebensqualität der betroffenen Patienten negativ. Verbunden mit der Ausprägung einer CIPN ist oft eine Therapieverschiebung, Therapiedosisreduktion oder sogar der Therapieabbruch. Unsere Untersuchungen zeigten, dass durch die prophylaktische Hilotherapy® (computergesteuertes, gradgenaues Thermoheilverfahren) während der Chemotherapie, die Entwicklung von CIPN mit den Toxizitätsgraden 2 und 3 stark reduziert werden konnten.

189 Brustkrebspatientinnen nutzten das gradgenaue Thermoheilverfahren (Hilotherapy®) zur prophylaktischen Hand-Fuß-Kühlung. Die Hilotherapy® ist ein computergesteuertes Thermoheilverfahren. Das Gerät ist ausgestattet mit Hand-/ Fußmanschetten und kann mit einer gradgenauen Kühltemperatur zur konstanten, regulierbaren Kühlung der Extremitäten genutzt werden. Die Extremitäten wurden bei jeder Taxan-haltigen Chemotherapie mit einer GerätetemperaturEinstellung von 10-12°C gekühlt. Die Kühlung erfolgte 30 Minuten vor, während und bis 60 Minuten nach der Chemotherapie. Nach jeder Chemotherapiebehandlung wurden Symptome der CIPN mittels CTCAE Kriterien erfasst, die Nachhaltigkeit der Wirkung durch FollowUp-Daten erhoben (Patientenkontakte alle 3 Monate). Gruppe 1: 151 Patienten nutzten die Hilotherapy® primär-prophylaktisch bei jeder Taxanhaltigen Chemotherapie (pPHT). Gruppe 2: 38 Patienten nutzen die Hilotherapy® reaktiv-sekundär (rsHT). Kühlung der Extremitäten erfolgte nach Auftreten erster Symptome der CIPN.

Gruppe primäre, prophylaktische Hilotherapy® (pPHT): Von 151 Patientinnen mit pPHT entwickelten 141 (93%) keine (Grad 0) oder nur milde (Grad 1) Symptome der CIPN. 9 Patientinnen (6 %) beschrieben eine Grad 2, 1 Patientin eine Grad 3 (0,7%) Toxizität. Die Symptome waren teilweise reversibel: 4 Wochen nach letzter Chemotherapie (EOT) zeigte sich bei keiner der Patientinnen eine Grad 3 Toxizität, die Anzahl der Grad 2 Toxizitäten reduzierte sich von 9 (6%) auf 7 (4,7%) Patientinnen. 26,4% der Patientinnen (n=39) gaben milde Symptome (Grad1) an, 69% aller Patientinnen (n=102) wiesen keine Symptome (Grad 0) auf. Die Langzeitdaten bestätigten die Nachhaltigkeit der Ergebnisse. 4 Monate nach Beendigung der Chemotherapie waren 95% der Patientinnen ohne CIPN > Grad 1; 3 Patientinnen (2%) gaben noch intermittierende Grad 2 Symptomaten an. Gruppe reaktive, sekundäre Hilotherapy® (rsHT): 42 Patientinnen begannen ihre Chemotherapie ohne prophylaktische Kühlung der Extremitäten. 38 Patientinnen (90,5%) entwickelten Symptome der CIPN (Grad 1-3). 50% dieser Patientinnen (n = 19) entwickelten Grad 2 (n = 17) und Grad 3 (n = 12) Symptome. Mit Nutzung der rsHT konnte das Fortschreiten der CIPN gestoppt, bestehende Symptome gelindert werden: am Tag der letzten Therapie wiesen noch 25% (n=9) der Patientinnen eine Grad 2 (n = 8) oder Grad 3 (n=1) Toxizität auf.

Die prophylaktische Hilotherapy® verhinderte bei 93% der Patientinnen die Entwicklung limitierender Polyneuropathien (> Grad 1). Dosisreduktionen, Intervallverlängerung oder Therapieabbrüche waren bei keiner Patientin notwendig. Wir beobachteten keine Verschlechterung bei Patienten mit bestehenden Polyneuropathien (z.B.: Diabetiker, Rezidivkrankung).



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

„Die prophylaktische Hilotherapy® (gradgenaues Thermoheilverfahren) vermeidet die Entwicklung von CIPN; reaktiv, sekundär eingesetzt vermeidet sie Fortschreiten der CIPN und führt zur Linderung - ein Update.“

Schaper T.^{1,2}, Rezaei M.³, Schmutz G.⁴, Hegener P.⁴, Darsow M.¹
¹ Luisenkrankenhaus Düsseldorf, ² Internationale Senologie Initiative ISI e.V., ³ Europäisches Brustzentrum Dr. Rezaei, Düsseldorf, ⁴ Medizinisches Versorgungszentrum Düsseldorf

Einleitung: CIPN unter onkologischen Therapien

Hohe Inzidenzraten

Seidman et al, JCO 2008: **33% Grad 2-3** bei q3w Taxol; **51% Grad 2-3** bei q1w Paclitaxel,

Eckhoff L, Knoop AS et al 2013: Breast Cancer Res Treat: **16-23% ≥ Grad 2**; Goreishi Z et al. 2018: BMC Cancer 18: **42% CIPN** – Inzidenzrate

- **dosislimitierend**
- **Therapieabbrüche, Verschlechterung der Langzeitprognose durch Therapieabbrüche**
- **Persistierende CIPN über Jahre**

Eckhoff L, Knoop AS et al 2013: Breast Cancer Res Treat: bei 34% der Patienten persistierende CIPN für 1-3 Jahr; Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al.; J Clin Oncol 2014: 67%-80% persistierende CIPN nach einem Jahr

- **Beeinträchtigung der Lebensqualität über viele Jahre**



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Methode:



Gradgenaues, computergesteuertes Thermo-Verfahren zur kontrollierten Kühlung der Hände und Füße mit moderater Kälte

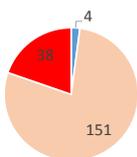
Patienten kühlen Hände und Füße

- kontinuierliche Kühlung bei einer Geräteeinstellung von 10°-12°C
- 30 Minuten Vorkühlzeit
- während der Chemotherapie und
- 30 (- 60)Minuten Nachkühlzeit

Nach jeder Chemotherapie wurden Symptome der CIPN mittels CTCAE V.4 Kriterien erfasst, die Nachhaltigkeit der Wirkung wird durch Follow Up-Daten erhoben (Patientenkontakte alle 3 Monate).



Patientenkollektiv (n=193)



Patientenkollektiv:

193 Brustkrebspatientinnen:

- 151 Patienten nutzten die Hilotherapy® primär-prophylaktisch bei jeder Taxan-haltigen Chemotherapie (**Gruppe 1: primäre, Prophylaktische Hilotherapy®**)
- 42 Patienten begannen die Chemotherapie zunächst ohne prophylaktische Kühlung.
- 38 Patienten entwickelten Symptome und nutzten die Hilotherapy sekundär reaktiv für die noch verbleibenden Chemotherapiezyklen (**Gruppe 2: reaktiv, sekundäre Hilotherapy®**)

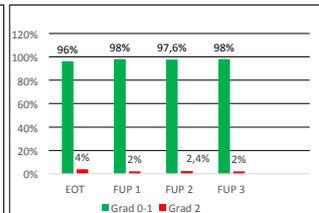
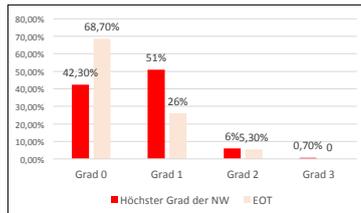
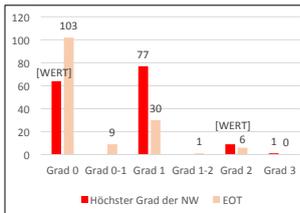


215. Tagung der NWGGG

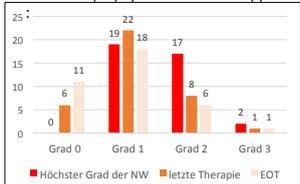
27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

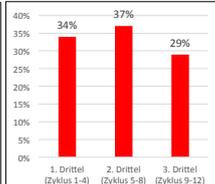
CIPN unter prophylaktischer, primärer Hilotherapy® (n= 151)



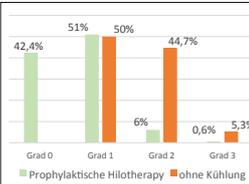
CIPN ohne prophylaktische Hilotherapy®



Onset CIPN ohne prophylaktische



Vergleich Inzidenzrate CIPN mit /ohne Kühlung



EOT (n = 150): 4 Wochen nach letzter Chemotherapie
FUP 1 (n = 146): 4 Monate nach letzter Chemotherapie
FUP 2 (n = 124): 7 Monate nach letzter Chemotherapie
FUP 3 (n = 93): 10 Monate nach letzter Chemotherapie

Diskussion: Real LifeDaten zeigen: die kontrollierte Hilotherapy® ist eine einfache Supportivtherapie zur Vermeidung / Reduktion der CIPN, zur Sicherung der onkologischen Therapien und Erhaltung der Lebensqualität.

Konzept zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz zu Genetik und risikoadaptierter Prävention für Brustkrebs durch Informations- und Schulungsangebote für Ärztinnen und Patientinnen

Anja Tüchler¹, Julia Dick¹, Kristin Leyerer², Violetta Kuboth³, Kerstin Rhiem¹, Susanne Weg-Remers², Rita Schmutzler¹

¹Uniklinik Köln, ²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), ³University of Bonn

Im Kontext familiärer Brust- und Eierstockkrebs-Erkrankungen stellt die fortschreitende Personalisierung und Verfeinerung der Risikoprädiktion eine zunehmende Herausforderung für behandelnde Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen, Ratsuchende und deren Angehörige dar. Neue Entwicklungen betreffen die Weiterentwicklung etablierter Risikoprädiktionsmodelle, die Identifizierung neuer Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs, die klinische Implementierung von polygenen Risikoscores (PRS) sowie die steigende Nachfrage nach genetischen Tests für zusätzliche Tumorentitäten. Daraus ergibt sich eine steigende Komplexität für die transparente und evidenzbasierte Beratung von Betroffenen. Fortbildungsmöglichkeiten und Informationsmaterialien für Ärzte sowie umfassende und niedrigschwellige Informationsmaterialien für Patientinnen und Ratsuchende können dabei unterstützen, die Gesundheitskompetenz zu Genetik und risikoadaptierter Prävention zu verbessern. Wir stellen im Folgenden ein umfassendes Konzept zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz verschiedener Zielgruppen zu Genetik und risikoadaptierter Prävention von familiärem Brust- und Eierstockkrebs vor. Die einzelnen Projekte wurden im Rahmen nationaler bzw. internationaler Projekte (z.B. BRIDGES, RisKomp, iPAAC) durchgeführt.

1. Informationsbedarfe erheben
 - Patientinnen: Systematische Literaturrecherche zu Gesundheitskompetenz (RisKomp)
 - Ärztinnen: Umfrage zu Informations- und Schulungsbedarf (BRIDGES)
2. Entwicklung und Evaluation von Fortbildungen und Informationsmaterialien für Ärzte
 - Modulares E-Learning- Tool für Gynäkologinnen (iPAAC & BRIDGES) und Gynäkologen
 - Informationsbroschüren für niedergelassene Gynäkologinnen und Gynäkologen (iPAAC)
3. Entwicklung und Evaluation von Informationsbroschüren und Webmaterialien für Patientinnen
 - Informationsvideos für Ratsuchende und Patientinnen
 - Entwicklung von Informationsbroschüren auf den zwei Sprachniveaus Einfache und Leichte Sprache (iPAAC) für Patientinnen und Ratsuchende
 - Entscheidungshilfe für Mutationsträgerinnen moderater Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs (BRIDGES)

Die Erhebung der Informationsbedarfe ist abgeschlossen. Die Entwicklung der Informationsmaterialien erfolgt unter Einbezug der daraus gewonnenen Erkenntnisse. In einem nächsten Schritt werden die erstellten Informationsmaterialien im Rahmen von Fokusgruppen mit Ärzten und Ärztinnen sowie Patientinnen evaluiert und angepasst.

Den gewachsenen Herausforderungen im Kontext der personalisierten Medizin bei Brust- und Eierstockkrebs begegnen wir mit leicht zugänglichen Fortbildungen und Informationsmaterialien für Ärztinnen und Patientinnen. Die Materialien sollen nach abgeschlossener Evaluation im deutschsprachigen Raum verbreitet und kontinuierlich um neu aufkommende wissenschaftliche Erkenntnisse erweitert werden.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Konzept zur Verbesserung der Gesundheitskompetenz zu Genetik und risikoadaptierter Prävention für Brustkrebs durch Informations- und Schulungsangebote für Ärztinnen und Patientinnen

Anja Tüchler¹, Julia Dick¹, Kristin Leyere², Violetta Kuboth³, Kerstin Rhiem¹, Susanne Weg-Remers², Rita Schmutzler¹
¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, für Integrierte Onkologie, Uniklinik Köln
²Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
³Institut für Psychologie, Universität Bonn



Hintergrund: Gesundheitskompetenz

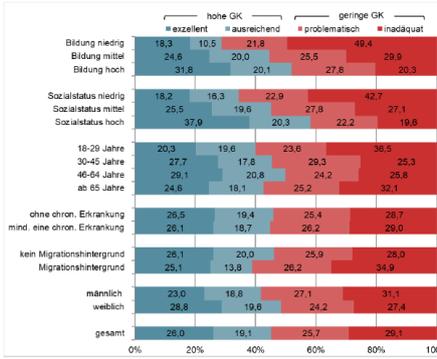
„Gesundheitskompetenz [...] umfasst Wissen, Motivation und Kompetenzen für den **Zugriff auf und das Verstehen, die Bewertung und Anwendung von Gesundheitsinformationen**, um sich im Alltag über das Gesundheitswesen, die Krankheitsprävention und die Gesundheitsförderung Meinungen zu bilden und Entscheidungen zu treffen, die die Lebensqualität im Lebensverlauf erhalten oder verbessern“
(Sorensen et al. 2012, Übersetzung von Jordan et al. 2015 DOI 10.1007/s00103-015-2200-z)



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Gesundheitskompetenz im Bereich der Prävention (Schaeffer et al. 2021)



- Geringe Gesundheitskompetenz im Bereich Prävention und Gesundheitsförderung
- Herausforderungen bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs
 - Komplexer Versorgungskontext
 - Umgang mit geringer Gesundheitskompetenz
 - Erreichen vulnerabler Gruppen (Bildung, Sozioökonomie, Migrationshintergrund)



Schaeffer, D., Berens, E.-M., Gille, S., Griese, L., Klinger, J., de Sombre, S., Vogt, D., Hurrelmann, K. (2021): Gesundheitskompetenz der Bevölkerung in Deutschland – vor und während der Corona Pandemie: Ergebnisse des HLS-GER 2. Bielefeld: Interdisziplinäres Zentrum für Gesundheitskompetenzforschung (IZGK), Universität Bielefeld. DOI: <https://doi.org/10.4119/uzb/6959305>



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

PATIENTINNEN UND PATIENTEN				ÄRZTINNEN UND ÄRZTE		
INFORMATIONSBEDARF		INFORMATIONSMATERIALIEN		SCHULUNGSBEDARF	INFORMATIONSMATERIALIEN	
Umfrage	Systematische Literaturrecherche zu Gesundheitskompetenz	Informationsvideos	Informationsbroschüren (Einfache und Leichte Sprache)	Umfrage zu Schulungsbedarf (Dick et al. 2021)	Informationsbroschüren für niedergelassene Gynäkologen	Modulares E-Learning-Tool
BRIDGES Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing		Entscheidungshilfe für BRCA1/2 Mutationsträgerinnen		Entscheidungshilfe für Mutationsträgerinnen moderater Risikogene		
IPAAAC Innovative Partnership for Action Against Cancer		Riskomp Gesundheitskompetenz von Risikopersonen		LZG.NRW		

Dick, Julia, et al. "Survey on Physicians' Knowledge and Training Needs in Genetic Counseling in Germany." *Breast Care*: 1-7.
Kontakt: Anja Tüchler, M. Sc. Mail: anja.tuechler@uk-koeln.de



Künstliche Intelligenz bei ART

Stefan Palm¹, Manuel Kernbach¹, Jorgen Berntsen², Irene Pütz¹, Dolores Foth¹, Julia Holtschmidt¹, Bartłomiej Berger¹, Mirko Dannhof¹

¹PAN Klinik Köln, ²Vitrolife Dänemark (DNK)

Das vorrangige Ziel einer Behandlung durch assistierte Reproduktion (ART) ist die zeitnahe Herbeiführung einer Schwangerschaft und Geburt eines gesunden Kindes nach Übertragung eines singulären Embryos (SET). Dies setzt eine exakte Beurteilung des zu transferierenden Embryos voraus. Über die „time lapse“-Photographie lässt sich die initiale Embryonalentwicklung im Embryoskop ohne Unterbrechung der Kultur bis zur Ausbildung des Blastozystenstadiums automatisiert erfassen. Dabei können eine Vielzahl morphokinetischer Parameter in kurzen Zeitintervallen fortlaufend verfolgt und dokumentiert werden. Über maschinelles Lernen („deep learning“) in neuronalen Netzen können diese Bildsequenzen unabhängig von der Einschätzung des Betrachters automatisiert analysiert werden. Unsere Untersuchung sollte klären, ob über ein solches Verfahren der Zusammenhang zwischen der frühen Embryonalentwicklung in vitro und der Geburtenrate zuverlässig beurteilt werden kann.

In einer retrospektiven Untersuchung unseres IVF-Zentrums wurden Daten von 34.665 Embryonen (2016-2019) nach ovarieller Hyperstimulation, Insemination (IVF, IVF/ICSI) und fünftägiger Kultur im Embryoskop erfasst. Dabei wurden 2009 ausschließlich frische Embryonen direkt zugeordnet. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 35 (21-46) Jahren. Die Analyse der Bildsequenzen erfolgte über das neuronale Netzwerk iDAScore v1.0 model (Vitrolife), das zuvor über maschinelles Lernen an 115.832 Embryonen (18 IVF-Zentren) trainiert worden war; dabei waren die Daten von 14.644 frischen und kryokonservierten Embryonen verglichen worden. Die Treffsicherheit des Verfahrens wurde über ROC-Kurven und den jeweiligen AUC-Wert statistisch validiert. Die Embryonen wurden über einen Score von 1 bis 10 bewertet. Der resultierende Embryoscore wurde mit der Ausbildung der Fruchtblase (FB), der Herzaktion (FH) und der Lebendgeburt (LG) korreliert. Diese Ergebnisse wurden mit den morphologischen Kriterien (nach Gardner) zur Beurteilung der Blastozyste (GC) verglichen.

Die AUC Werte lagen für alle drei o. a. klinischen Befunde (n: 2009, 1991, 1650) in einem statistisch verlässlichen Bereich (AUC: 0.677, 0.682, 0.672). Unterhalb eines iDAScore von 6,7 lag die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt bei 5 %, ab einem Score von 6,7 bis 7,9 bei 16 %, bei einem Score von über 8,0 bis 9,9 bei 29 bis 35%. Die Ergebnisse unterschieden sich ab einem Score von 8,0 für alle drei klinischen Stadien (FB, FH, LG) hochsignifikant ($p < 0.001$) von den darunter liegenden Werten. Die morphologische Beurteilung (GC) korrelierte zwar ebenfalls signifikant mit den klinischen Parametern, die Trefferquote für den iDAScore war jedoch verlässlicher.

Methoden der künstlichen Intelligenz finden zunehmend auch in der Reproduktionsmedizin Eingang. Die vorliegenden retrospektiv erhobenen Daten bestätigen, dass die Implantationsfähigkeit eines sich entwickelnden Embryos über maschinelles Lernen in einem neuronalen Netzwerk mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit automatisiert vorhergesagt werden kann. Das Verfahren trägt zur Effizienz im reproduktionsmedizinischen Labor bei und begünstigt die Erfolgchancen für die Übertragung eines einzelnen Embryos. Weiterhin ermöglicht diese automatisierte Bewertung auch einen präziseren Bezug zu unterschiedlichen klinischen Kofaktoren. Soweit bekannt, gehört diese Studie zu den zahlenmäßig umfangreichsten aus einem einzelnen reproduktionsmedizinischen Zentrum und beschreibt erstmals auch den Zusammenhang mit der Geburtenrate.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

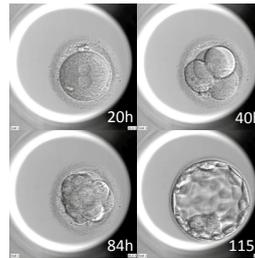
Künstliche Intelligenz bei ART

S. Palm*, M. Kernbach*, J. Berntsen**, I. Pütz*, J. Holtschmidt*, B. Berger*, M. Dannhof*

- * MVZ PAN Institut, PAN Klinik am Neumarkt, Köln
- ** Vitrolife, Aarhus, Dänemark

Einleitung:

Das vorrangige Ziel einer Behandlung durch assistierte Reproduktion (ART) ist die zeitnahe Herbeiführung einer Schwangerschaft und Geburt eines gesunden Kindes nach Transfer eines singulären Embryos (SET). Dies setzt eine exakte Beurteilung des zu transferierenden Embryos voraus. Über die "time lapse"-Photographie lässt sich die initiale Embryonalentwicklung im Embryoskop ohne Unterbrechung der Kultur bis zur Ausbildung des Blastozystenstadiums automatisiert erfassen. Dabei werden eine Vielzahl morphokinetischer Parameter in 10-minütigen Zeitintervallen fortlaufend dokumentiert. Über maschinelles Lernen ("deep learning") in neuronalen Netzen können diese Bildsequenzen unabhängig von der Einschätzung des Betrachters automatisiert analysiert werden. Unsere Untersuchung sollte klären, ob über ein solches Verfahren der Zusammenhang zwischen der frühen Embryonalentwicklung in vitro und der Geburtenrate zuverlässig beurteilt werden kann.



iDA Score 9,6

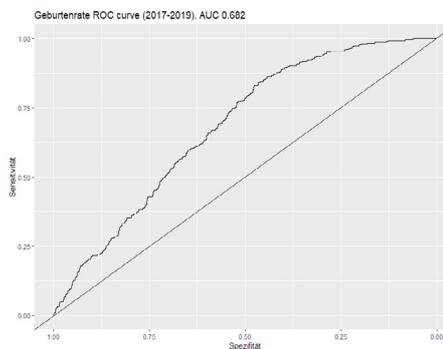


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

In einer retrospektiven Untersuchung unseres IVF-Zentrums wurden Daten von 34.665 Embryonen (2016-2019) nach ovarieller Hyperstimulation, Insemination (IVF, IVF/ICSI) und fünftägiger Kultur im Embryoskop erfasst. Dabei wurden 2009 einzelne native Embryonen jeweils einer Implantation zugeordnet und mit dem Gesamtkollektiv verglichen. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 35 (21-46) Jahren. Die Analyse der Bildsequenzen erfolgte über das neuronale Netzwerk iDA Score v1.0 model (Vitrolife), das zuvor über maschinelles Lernen an 115.832 Embryonen (18 IVF-Zentren) trainiert worden war; dabei waren Daten von 14.644 frischen und kryokonservierten Embryonen erhoben worden. Die Treffsicherheit des Verfahrens wurde über ROC-Kurven und den jeweiligen AUC-Wert statistisch validiert. Die Embryonen wurden über einen Score von 1 bis 10 automatisch bewertet. Der resultierende Embryoscore unserer Patienten wurde mit der Ausbildung einer Fruchtblase (FB), einer Herzaktion (FH) und einer Lebendgeburt (LG) korreliert. Weiterhin wurden frühe Fehlgeburten bis zur 12. SSW (FFG) berücksichtigt. Diesen Ergebnissen wurden subjektiv zu beurteilende morphologische Kriterien gegenübergestellt.

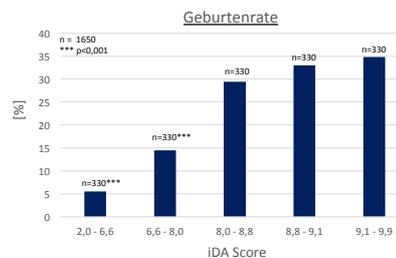


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

Die AUC Werte lagen für alle drei SS-Stadien (n= FB: 2009, FH: 1991, LG: 1650) in einem statistisch verlässlichen Bereich (AUC: 0.683, 0.690, 0.682). Unterhalb eines iDA Score von 6,6 lag die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt/Embryo bei 5,5 %, ab einem Score von 6,6 bis 8,0 bei 14,5 %, bei einem Score von über 8,0 bis 9,9 bei 29 bis 35%. Die Ergebnisse unterschieden sich ab einem Score von 8,0 für alle drei klinischen Stadien (FB, FH, LG) hochsignifikant ($p < 0.001$) von den darunter liegenden Werten. Die frühen Fehlgeburten (FFG) nahmen oberhalb eines Scores von 8,0 deutlich ab (AUC: 0.687). Die morphologische Beurteilung der Blastozyste („Gardner criteria“) korrelierte zwar ebenfalls mit den klinischen Parametern (AUC 0.661), die Trefferquote für den iDA Score war jedoch verlässlicher.



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Methoden der künstlichen Intelligenz finden zunehmend auch in der Reproduktionsmedizin Eingang*. Die vorliegenden retrospektiv erhobenen Daten bestätigen, dass die Implantationsfähigkeit eines sich entwickelnden Embryos über maschinelles Lernen in einem neuronalen Netzwerk mit hoher Präzision und Reproduzierbarkeit automatisiert vorhergesagt werden kann. Das Verfahren trägt zur Effizienz im reproduktionsmedizinischen Labor bei und begünstigt die Erfolgschancen für die Übertragung eines einzelnen Embryos. Weiterhin ermöglicht diese automatisierte Bewertung auch einen präziseren Bezug zu unterschiedlichen klinischen Kofaktoren. Soweit bekannt, gehört diese Studie zu den zahlenmäßig umfangreichsten aus einem einzelnen reproduktionsmedizinischen Zentrum und beschreibt erstmals auch den Zusammenhang mit der Geburtenrate.

* Tran D, Cooke S, Illingworth PJ, Gardner DK, Hum Reprod 2019 Jun 4;34(6): 1011-1018

Aktuelles zur Präimplantationsdiagnostik (PID)

Dolores Foth¹, Udo Köhler², Mirko Dannhof¹, Irene Pütz¹, Julia Holtschmidt¹, Bartłomiej Berger¹, Stefan Palm¹, Manuel Kernbach¹, Martina Kreiß³, Susanne Stemmer¹, Elke Holinski-Feder⁴

¹MVZ PAN Institut an der PAN Klinik, ²MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum München, ³MVZ Humangenetik Köln, ⁴MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum München

Seit 1. Februar 2014 ist auf Basis der Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV) eine legale Durchführung der Präimplantationsdiagnostik (PID) in Deutschland möglich. Voraussetzung für die Durchführung ist ein positives Votum der zuständigen PID-Ethikkommission. Neben der medizinischen Indikation werden die für den konkreten Einzelfall maßgeblichen psychischen, sozialen und ethischen Gesichtspunkte berücksichtigt (§ 6 Abs. 4 PIDV). Die Paare suchen uns auf, weil auffällige genetische Vorbefunde vorliegen oder in vorausgegangenen Schwangerschaften bereits entsprechende Befunde erhoben wurden.

Indikationen für eine PID sind u. a. monogene Erkrankungen und Chromosomenveränderungen. Genaue Daten zur Durchführung der PID werden in Deutschland jährlich durch das Paul-Ehrlich-Institut erhoben, die alle vier Jahre für die Berichterstattung der Bundesregierung ausgewertet und veröffentlicht werden. Zuletzt wurden für das Jahr 2018 insgesamt 315 IVF-Behandlungen mit PID in Deutschland berichtet. In unserer interdisziplinären Arbeitsgruppe erfolgt die PID im Rahmen einer zertifizierten Kooperation mit dem PID-Zentrum des Medizinisch Genetischen Zentrums (MGZ) in München. Die humangenetische, reproduktionsmedizinische und psychosoziale Beratung der Paare und die folgende IVF/ICSI-Therapie mit Trophektodermbiopsie finden im MVZ PAN Institut in Köln statt. Vor Beginn der reproduktionsmedizinischen Behandlung muss die individuelle humangenetische Labordiagnostik etabliert sein. Die biopsierten Blastozysten werden vor der Analyse der Proben (PID) im MGZ kryokonserviert. Sobald die Ergebnisse vorliegen und mit dem Paar besprochen sind, wird nach Auftauen einer nicht betroffenen Blastozyste der Transfer in Köln durchgeführt. Bei monogenen Erkrankungen werden unterschiedliche Methoden (Multiplex-PCR und Sequenzanalyse, SNP-Microarray-Technologie) eingesetzt. Dabei wird die familiäre Mutation direkt sequenziert und mit einer zweiten Untersuchungsmethode, dem sogenannten Karyomapping untersucht (Microarray-Technologie). Dabei werden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) verwendet, um den elterlichen Ursprung der Chromosomen im Embryo zu identifizieren. Für die Fragestellung einer beim Paar vorliegenden balancierten Chromosomenveränderung (z. B. reziproke Translokation) wird der Chromosomensatz des Embryos mit einer sogenannten Next-Generation Sequencing-Diagnostik (NGS) ermittelt, die den Nachweis oder den Ausschluss eines Verlustes oder eines Zugewinns von Chromosomen- oder Chromosomenabschnitten als Folge der beim Paar vorliegenden Chromosomenveränderung ermöglicht.

Vom 14.01.2018 bis 23.07.2021 erfolgte bei 54 Paaren nach positivem Ethikvotum die PID am MVZ PAN Institut Köln. Indikationen waren in 52 % (n = 28) monogenetische Erkrankungen und in 48 % (n = 26) Chromosomenveränderungen. Insgesamt führten wir 87 Follikelpunktionen mit 257 Trophektodermbiopsien durch. Die Durchführung der Trophektodermbiopsie war in 17 Fällen wegen fehlender Blastozystenentwicklung nicht möglich. Von den vorliegenden Ergebnissen konnte bei 60 Biopsien die Empfehlung zum Transfer (ET) gegeben werden, bei 121 Biopsien wurde ein Transfer nicht empfohlen. Bis zum jetzigen Zeitpunkt fanden bei uns 48 Blastozystentransfers nach PID mit Therapieempfehlung statt. Meist transferierten wir nur eine Blastozyste. Die Schwangerschaftsrate betrug im Jahr 2020 41% / ET.

Über die PID haben Paare, bei denen aufgrund ihrer genetischen Veranlagung ein hohes Risiko für eine schwerwiegende Erbkrankheit vorliegt, heute eine sehr hohe Chance auf die Geburt eines nicht betroffenen Kindes.



215. Tagung der NWGGG

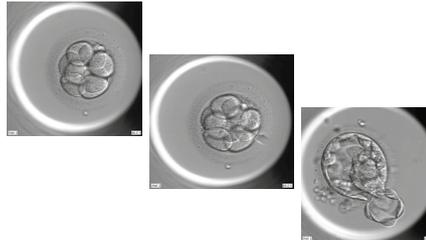
27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Aktuelles zur Präimplantationsdiagnostik (PID)

D. Foth*, M. Kernbach*, M. Kreiß**, S. Stemmler*, E. Holinski-Feder***, U. Koehler***, M. Dannhof*, I. Pütz*, J. Holtschmidt*, B. Berger*, S. Palm*
 *MVZ PAN Institut an der PAN Klinik, Köln
 **MVZ Humangenetik Köln, Köln
 ***MGZ Medizinisch Genetisches Zentrum, München

Einleitung:

- Seit 1. Februar 2014: legale Durchführung der Präimplantationsdiagnostik (PID) in Deutschland möglich (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV)
- Voraussetzung: positives Votum der zuständigen PID-Ethikkommission
- Datenerhebung durch das Paul-Ehrlich-Institut: 2018 in Deutschland 315 IVF-Behandlungen mit PID

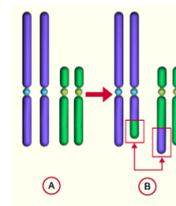


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

- Interdisziplinäre Arbeitsgruppe am MVZ PAN Institut an der PAN Klinik, Köln: PID erfolgt im Rahmen einer zertifizierten Kooperation mit dem PID-Zentrum des Medizinisch Genetischen Zentrums (MGZ) in München
- Bei monogenen Erkrankungen werden unterschiedliche Methoden: Multiplex-PCR und Sequenzanalyse, SNP-Microarray-Technologie eingesetzt
- Bei balancierten Chromosomenveränderung (z. B. reziproke Translokation): Next-Generation Sequencing-Diagnostik (NGS)

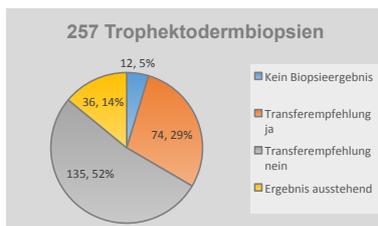


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- 14.01.2018 bis 23.07.2021: PID bei 54 Paaren
- Indikationen: in 48 % (n = 26) monogenetische Erkrankungen und in 52 % (n = 28) Chromosomenveränderungen
- 87 Follikelpunktionen; Trophektodermbiopsie in 17 Fällen wegen fehlender Blastozystenentwicklung nicht möglich



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Über die PID haben Paare, bei denen aufgrund ihrer genetischen Veranlagung ein hohes Risiko für eine schwerwiegende Erbkrankheit vorliegt, heute eine sehr hohe Chance auf die Geburt eines nicht betroffenen Kindes.



Neonatales Geburts-Outcome nach äußerer Wendung: Vergleich vaginaler Geburt nach erfolgreicher Wendung vs. elektive Sectio caesarea nach frustranem Wendungsversuch

Felix Borgmeier¹, Sophia Horst de Cuestas¹, Maximilian Pruss¹, Tanja Fehm¹, Carsten Hagenbeck¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf

Bei 3-6 % der Schwangerschaften in Terminnähe liegen die Kinder nicht in Schädellage (SL). Eine Beratung über eine äußere Wendung (ÄW) wird international empfohlen und ist in den Leitlinien (RCOG, ACOG und DGGG) implementiert. Zwei Aspekte stehen hierbei im Vordergrund: Zum einen die Sicherheit des Manövers, welche hinreichend belegt ist. Zum anderen die Nicht-Unterlegenheit des neonatalen Outcomes bei vaginaler Geburt aus SL nach erfolgreicher ÄW im Vergleich zu einer möglichen Alternative zur ÄW, dem geplanten Kaiserschnitt (KS) aus Beckenendlage (BEL). Die Untersuchung auf Nicht-Unterlegenheit ist Ziel der vorliegenden Analyse.

Ausgewertet wurden Datensätze von 142 Einlingsschwangerschaften, bei denen am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) in den Jahren 2011 bis 2020 eine ÄW versucht wurde. Zur Beurteilung des neonatalen Outcomes wurden folgende Parameter analysiert: arterieller und venöser Nabelschnur-pH, APGAR-Werte und Aufnahme auf die Neugeborenen-Intensivstation (NICU). Die Auswertung erfolgte unter der Annahme, dass sich die Outcomedaten von Kaiserschnitten nach frustraner ÄW gegenüber derer primärer KS aus BEL ohne Wendungsversuch nicht unterscheiden.

Die Erfolgsrate der ÄW lag insgesamt bei 56,3% (80/142). Nach erfolgreicher ÄW konnten 77,5% (62/80) vaginal entbunden werden. Bei 5 (8,1%) Geburten war eine Vakuumentraktion notwendig, 4 davon waren Nullipara. In Summe beider Testgruppen (vaginale Entbindung und elektive Sectio) zeigt sich eine ähnliche Häufigkeit von Erst- (n=59) und Mehrgebärenden (n=54). Allerdings besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der Erst- zu Mehrgebärenden auf die Testgruppen: 36% (21/59) der Erstgebärenden und 76% (41/54) der Mehrgebärenden wurden vaginal entbunden ($p < 0,001$). Neugeborene nach vaginaler Geburt (n=62) zeigen verglichen zur elektiven Sectio (n=51) niedrigere arterielle Nabelschnur-pH-Werte im Mittelwertvergleich (7,26; 95%-KI \bar{x} 7,24-7,29 vs. 7,32; 95%-KI \bar{x} 7,30-7,33; $p < 0,001$) sowie eine größere Varianz (Standardabweichung (s) 0,089 vs. 0,051, $p < 0,001$). Im Kontrast dazu stehen die APGAR-Werte. Der Anteil an Abweichungen vom Median (5' APGAR) bei Neugeborenen nach vaginaler Geburt ist kleiner als nach elektivem Kaiserschnitt. Ein two-proportion z-Test zeigt hierfür eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$). Je 2 Neugeborene wurden auf die NICU aufgenommen, 3,28% nach vaginaler Geburt und 3,92% nach elektivem Kaiserschnitt.

Bei relativ kleiner Stichprobe zeigen sich Tendenzen, die eine Schlussfolgerung zulassen: Das neonatale Geburtsoutcome einer vaginalen Geburt nach erfolgreicher äußerer Wendung ist dem eines elektiven Kaiserschnitts aus BEL nach frustraner Wendung nicht unterlegen. Dementsprechend kann angenommen werden, dass die vaginale Geburt nach ÄW dem elektiven KS ohne Wendungsversuch nicht unterlegen ist. Diese Erkenntnis ist ein wichtiger Aspekt im Geburtsplanungsgespräch bei persistierender BEL.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Abstract Titel: Neonatales Geburts-Outcome nach äußerer Wendung: Vergleich vaginaler Geburt nach erfolgreicher Wendung vs. elektive Sectio caesarea nach frustanem Wendungsversuch

Autoren: F. Borgmeier, S. Horst de Cuestas, M. Pruss, T. Fehm, C. Hagenbeck
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf

Einleitung:

- Bei 3-6 % der Schwangerschaften in Terminnähe liegen die Kinder nicht in Schädellage (SL)
- Eine Beratung über eine äußere Wendung (ÄW) wird international empfohlen
- 2 Aspekte stehen im Vordergrund:
 - a) Sicherheit des Manövers
 - b) Nicht-Unterlegenheit des neonatalen Outcomes bei vaginaler Geburt aus SL nach erfolgreicher ÄW im Vergleich zu einer möglichen Alternative zur ÄW, dem geplanten Kaiserschnitt (KS) aus Beckenendlage (BEL)

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

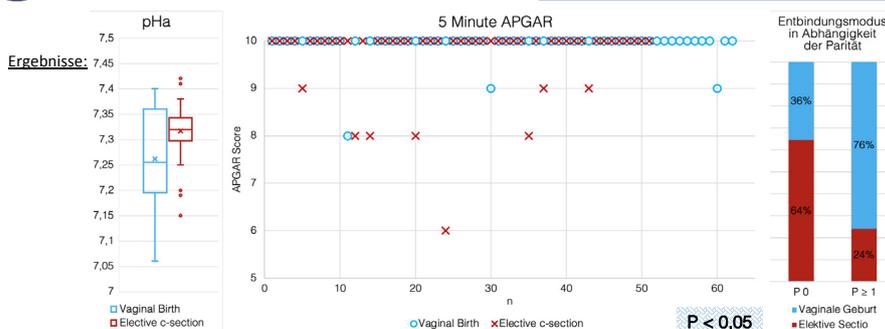
Wendungsversuch (WV)	Vaginale Geburt (VG)	Elektive Sectio (ES)	Sekundäre Sectio (SekS)	Σ	P (WV.i mit WV)
1	62		18	80	56,34%
0	11	51		62	43,66%
Σ	73	51	18	142	100%
P (EM.i mit WV)	51,41%	35,92%	12,68%	100%	
P (EM.i kein WV)	17,74%	82,26%	0,00%	100%	
P (VG WV 1)	77,50%	* Es wird unterstellt, dass Geburtshäufigkeiten ohne WV denen bei frustanem WV entsprechen			
P (ES WV 0)	82,26%				

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



Diskussion und Schlussfolgerungen: Bei relativ kleiner Stichprobe zeigen sich Tendenzen, die eine Schlussfolgerung zulassen: Das neonatale Geburtsoutcome einer vaginalen Geburt nach erfolgreicher äußerer Wendung ist dem eines elektiven Kaiserschnitts aus BEL nach frustanem Wendung nicht unterlegen. Interpretiert man die kumulierten Abweichungen vom Median als „Geburtsrisiko für das Neugeborene“, zeigt sich ein Vorteil für die vaginale Geburt. Dementsprechend kann angenommen werden, dass die vaginale Geburt nach ÄW dem elektiven KS ohne Wendungsversuch nicht unterlegen ist. Dieses Erkenntnis ist ein wichtiger Aspekt im Geburtsplanungsgespräch bei persistierender BEL.

UKD Universitätsklinikum
Düsseldorf

Fallbericht über die zweizeitige Entbindung einer dichorealen-diamnioten-Geminigravidität in der 22. SSW

Jan Philipp Ramspott¹, Kathrin Oelmeier¹, Mareike Möllers¹, Janina Braun¹, Walter Klockenbusch¹, Ralf Schmitz¹, Quang-Khoi Le¹

¹Universitätsklinikum Münster

Eine Patientin wurde in der 21+1. SSW mit dichorealer-diamnioter-Geminigravidität zu uns verlegt. Sie war bereits seit vier Tagen wegen eines vorzeitigen Blasensprungs bei einem Feten in einem auswärtigen Krankenhaus stationär behandelt worden. Es wurde eine Antibiotikatherapie mit Cefuroxim 1,5 g i.v. 1-1-1 begonnen. Ein Cervix-Abstrich ergab eine Besiedelung mit *H. parainfluenzae*. Am 4. Tag spürte die Patientin kurzzeitig ein Ziehen und ein Fremdkörpergefühl in der Scheide. Es zeigte sich, dass der Fetus I bereits geboren war und in der Scheide lag. Daraufhin wurde sie direkt an das Universitätsklinikum Münster verlegt. Sonographisch lag ein vitaler Fetus, bis auf einen Fuß, fast komplett in der Scheide. Die Plazenta befand sich weiterhin intrauterin. Der ebenfalls vitale weibliche Fetus II hatte ein Schätzwertgewicht von 442 g und lag intrauterin in einer intakten Fruchthöhle in Schädellage.

Mit der Patientin wurden folgende Therapieoptionen erörtert: 1) Zuwarten mit hohem Risiko für einen Spätabort beider Feten. 2) Extraktion des Fetus I im Sinne eines selektiven Schwangerschaftsabbruchs. Versuch den Fetus I hoch abzunabeln und Cerclage -Anlage, wobei ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung des Fetus II bestehen würde. Unabhängig vom Vorgehen musste damit gerechnet werden, dass sich der Fetus II bei dieser extremen Frühgeburtlichkeit an der Grenze zur Lebensfähigkeit befinden würde. Letztlich stellt das mögliche weitere Vorgehen einen individuellen Heilversuch dar. In der Literatur finden sich für diese seltene Befundkonstellation lediglich Kasuistiken, so dass keine eindeutige Therapieempfehlung bekannt ist.

Das Paar entschied sich nach neonatologischer Beratung für die zweite Therapieoption. Somit wurde am Aufnahmetag der Fetus I nach einer SpekulumEinstellung im Operationssaal lebend geboren. Das Kind verstarb nach kurzer Zeit im Beisein der Eltern. Da der Muttermund komplett eröffnet war, konnte keine Cerclage angelegt werden. Im weiteren Verlauf entschied sich das Paar in der 22.+1 SSW für eine RDS-Prophylaxe. In der 23+2. SSW wurde bei einem pathologischen CTG und einer zunehmenden Wehentätigkeit die Indikation zur sekundären Sectio gestellt. Es wurde ein unreifes agiles Mädchen entwickelt und an die wartenden Neonatologen übergeben (APGAR 8/9/9, pH art. 7,44, BE -5,3, Gewicht 480 g, Größe 28 cm, Kopfumfang 18,5 cm). Im weiteren Verlauf entwickelte das Neugeborene ein Atemnotsyndrom und erhielt eine Surfactant- und Dexamethason-Gabe (DART-Schema). Es zeigte sich eine Bronchopulmonale Dysplasie, phototherapiepflichtige Hyperbilirubinämie, transfusionspflichtige Frühgeborenenanämie sowie Hyponatriämie und Hypomagnesiämie. Mit einem Alter von 30 Tagen ist das Neugeborene weiterhin wohl auf, wiegt nun 725 g und wird weiterhin durch die Neonatologie betreut.

Dieser Case Report zeigt ein mögliches Vorgehen als individuellen Heilversuch nach einer vorzeitigen Geburt eines diamnioten Feten in einer frühen Schwangerschaftswoche, um das Leben des zweiten Feten zu erhalten.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Abstract Titel / Autoren:

Fallbericht über die zweizeitige Entbindung einer dichorealen-diamnioten-Geminigravidität in der 22. SSW

Jan Philipp Ramspott¹, Kathrin Oelmeier¹, Mareike Möllers¹, Janina Braun¹, Walter Klockenbusch¹, Ralf Schmitz¹, Quang-Khoi Le¹

¹ Universitätsklinikum Münster, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster

Einleitung:

Aufnahme einer 23-jährigen Erstgravida in der 21+1. SSW mit di-di-Gemini (beide weiblich) bei vorzeitigem Blasensprung Geminus I und Geburt bis intravaginal

Dr. med. Jan Philipp Ramspott



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

• Ultraschalluntersuchung:

- Vitaler Geminus I, Lage: nur noch ein Fuß intrauterin
- Vitaler Geminus II, Lage: intrauterin, Schätzwicht: 442 g

• Therapieoptionen:

1. Zuwarten
2. Exzision Geminus I und Versuch einer Cerclage-Anlage

Dr. med. Jan Philipp Ramspott



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- Exzision Geminus I aus Schädelhülle in der 21+1. SSW: 4/3/2, Gewicht: 345 g, Größe: 23 cm, Kopfumfang: 17 cm APGAR
- Cerclage-Anlage nicht möglich, Start Indometacin Tokolyse
- Lebenszeit Geminus I: ca. 2 Stunden
- 22+1. SSW: RDS-Prophylaxe, 23+0. SSW: Neuroprotektion
- 23+1. SSW: Sekundäre Sectio bei pathologischem CTG und zunehmender Wehentätigkeit
- Geminus II: APGAR 8/9/9, pH art. 7,44, pH ven. 7,48, BE 5,3, Gewicht: 480 g, Größe: 28 cm, Kopfumfang: 18,5 cm
- Komplikationen Geminus II: Atemnotsyndrom, persistierender Ductus arteriosus, Frühgeborenenanämie

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Demonstration eines möglichen Vorgehens als individueller Heilversuch nach vorzeitiger Geburt eines diamnioten Feten in einer frühen Schwangerschaftswoche zur Lebenserhaltung des zweiten Feten

Dr. med. Jan Philipp Ramspott



Laparoskopische Niche-Detektion mit ICG-Anwendung

Harald Krentel¹, Lisa Kathrin Lauterbach¹, Olga Ebertz¹, Andreani Shaelou¹, Sarah Müller¹

¹Bethesda Krankenhaus

Die Uterine Niche oder Isthmozele stellt eine Dehiszenz oder Insuffizienz der Uterotomienarbe nach Schnittentbindung dar. Symptome können Blutungsstörungen, aber auch Schmerzen, sowie Dysurie sein. Bei Folgeschwangerschaften kann es zu gravierenden Komplikationen, wie einer Narbengravidität, einer Plazentationsstörung oder einer Uterusruptur kommen. Eine Behandlungsmöglichkeit stellt die laparoskopische Revision der Uterotomienarbe mit Resektion des fibrotischen und häufig adenomyotischen Gewebes sowie Nahtrekonstruktion dar. Das laparoskopische Auffinden der Niche kann je nach Verwachsungssituation erschwert sein. Eine Möglichkeit der erleichterten laparoskopischen Detektive des betroffenen Areals, ist die Anwendung von ICG.

Die Niche oder Isthmozele wird zunächst mittels transvaginalem Ultraschall detektiert. Im Rahmen des operativen Eingriffes erfolgt grundsätzlich eine hysteroskopische Abklärung der intrauterinen Situation. Über einen Uterusadapter, wie er auch bei der Chromopertrubation Anwendung findet, wird dann unter laparoskopischer Sicht eine verdünnte Mischung von ICG in den Uterus appliziert. Unter laparoskopischer Sicht lässt sich die Uterine niche dann im Fluoreszenzmodus problemlos darstellen und auffinden.

Unsere Fallserie zeigt eine einfache Anwendung und eine sehr gute Sichtbarkeit der Uterotomienarbe / Uterine niche mittels Fluoreszenztechnik. Unnötige ggf. mit Komplikationen verbundene laparoskopische Präparationsschritte können so vermieden werden. Die Uterine niche kann schnell dargestellt werden und so auch Operationszeit gespart werden.

Die Anwendung von ICG zur laparoskopischen Detektion der uterinen Niche ist einfach und sicher und erlaubt eine schnelle und gezielte laparoskopische Intervention.

Malaria tropica in der Frühschwangerschaft: Ein case report

Maximilian Pruss¹, Felix Borgmeier¹, Carsten Hagenbeck¹, Percy Balan¹, Tanja Fehm¹, Natalia Krawczyk¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf

Einleitung:

Malaria ist eine in Deutschland, mit nur 500-600 Fällen jährlich, äußerst selten vorkommende tropische Infektionskrankheit. Weltweit jedoch ist Malaria, durch Protozoen der Gattung Plasmodium verursacht, eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten, welche in etwa 100 Ländern endemisch vorkommt. Etwa 600.000 Menschen versterben jährlich an Malaria.

Malaria während der Schwangerschaft (Malaria in pregnancy – MiP) ist eine bedeutende Ursache für maternale und fetale Morbidität und Mortalität. Anämie, akutes Nierenversagen, zerebrale Malaria bis zum Koma sowie kardio-pulmonale Verlaufsformen mit Risiko einer Herzinsuffizienz, des Lungenödems oder kardio-pulmonalen Schocks stellen die maternale Risiken dar. Fetale Nebenwirkungen äußern sich hierbei meistens in einem niedrigen Geburtsgewicht, aufgrund einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), sowie erhöhtem Frühgeburts- und Fehlgeburtsrisiko.

Case-Report:

Die 35-jährige Patientin, Zweitgravida und Nullipara – 12. Schwangerschaftswoche (SSW), stellte sich notfallmäßig in der zentralen Notaufnahme mit starker Übelkeit und Fieber bis maximal 39,4°C vor. Sie sei in der vorigen Woche aus Tansania zurück nach Deutschland eingereist und hat vor Urlaubsantritt keine medikamentöse Malariaphylaxe eingenommen. Mikrobiologische Laboruntersuchungen ergaben einen mikroskopischen Nachweis von Plasmodium falciparum (Erreger der Malaria tropica) mit einer Parasitämie von 0,2%. Daraufhin wurde fachinformationsgerecht eine Therapie mit Artemether/Lumefantrin 20mg/120mg (24 Tabletten in 60h), welches im 2. und 3. Trimenon eine sichere Datenlage aufweist und auch im 1. Trimenon kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko gezeigt hat, gestartet. Artemether führt durch Freisetzung von freien Radikalen zu einer Schädigung der Krankheitserreger. In Kombination mit Lumefantrin, welches den Abbau des für die Plasmodien toxischen Hemin zu Hemozoin hemmt, führt das Kombinationspräparat in >95% Prozent von unkomplizierten Malaria tropica Erkrankungen zu einer Heilung. Die Patientin wurde während der Therapie, bei beginnender respiratorischer Partialinsuffizienz mit positiver Bilanz, intensiv medizinisch überwacht. Zusätzlich äußerte sich die Malariainfektion auch in einer laborchemisch nachgewiesenen leichtgradigen Nierenfunktionsverschlechterung, einer Panzytopenie und erhöhten Entzündungsparametern. Im Rahmen einer zusätzlich aufgetretenen Pneumonie wurde eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon gestartet. Unter forcierter Diurese mit Furosemid besserte sich die respiratorische Situation deutlich, sodass die Patientin bis zur Entlassung auf Normalstation überwacht wurde. Eine pränatale Ultraschalldiagnostik zeigte eine unauffällige und zeitgerecht entwickelte Einlingsgravidität ohne Plazentaauffälligkeiten. Die weiteren ambulant durchgeführten sonographischen Wachstumskontrollen zeigten unauffällige Schwangerschaft ohne Hinweis auf Plazentainsuffizienz. Die Patientin wurde in der 40+6. SSW spontan von einem 3290g schwerem Mädchen entbunden. Die Plazenta zeigte sich unauffällig. Ein AK-Test wurde bei dem Kind bis dato nicht durchgeführt.

Zusammenfassung:

In dem hier vorgestellten Fall konnte eine schwere Malaria tropica, sowohl bei der werdenden Mutter als auch bei dem Feten, durch eine rasche Therapie mit Arthemeter/Lumefant in verhindert werden. Die Infektion blieb ohne Folgen für das ungeborene Kind.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Abstract Titel / Autoren:

Malaria tropica in der Frühschwangerschaft: Ein Case report.

Maximilian Pruss¹, Adriana Balasiu², Felix Borgmeier¹, Carsten Hagenbeck¹, Percy Balan¹, Tanja Fehm¹, Natalia Krawczyk¹

¹Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

²Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Einleitung:

- Malaria ist eine, mit 500-600 Fällen, in Deutschland äußerst selten vorkommende Infektionskrankheit
 - Global etwa 600.000 Tote jährlich
- Malaria während der Schwangerschaft (MiP – malaria in pregnancy) erhöht sowohl maternale, als auch fetale Morbidität und Mortalität
 - Anämie, akutes Nierenversagen, zerebrale Malaria (Koma), kardio-pulmonale Verlaufsformen (Herzinsuffizienz, Lungenödem, kardio-pulmonaler Schocks)
 - Niedriges Geburtsgewicht, IUGR, erhöhtes Frühgeburts- und Fehlgeburtsrisiko



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

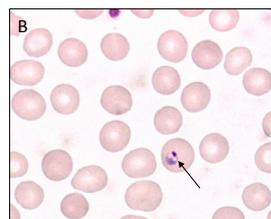
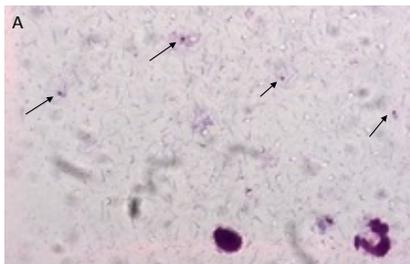
Case report:

- 35 j. Pat. G2P0 in der 12. SSW vorstellig in der ZNA mit Fieber bis 39,4°C und starker Übelkeit
 - Rückkehr aus Tansania ohne vorherige medikamentöse Malaria-Prophylaxe
 - Mikrobiologischer mikroskopischer Plasmodium falciparum Nachweis → Parasitämie von 0,2%
 - Start Artemether/Lumefantrin 20mg/120mg (24 Tabletten in 60h)
 - Sichere Datenlage im 2. + 3. Trimenon + ohne Fehlbildungsrisiko im 1. Trimenon
 - Führt in >95% der Fälle zur Heilung
- Abdomensonografie zeigte eine Hepatomegalie & Splenomegalie (bek. Phänomen bei einer malaria tropica)
 - Mit ausgeprägten Pleuraergüssen + beginnender respiratorischer Partialinsuffizienz → intensivmedizinische Überwachung
 - Zusätzlich Nierenfunktionsverschlechterung und Panzytopenie
 - Beginnende Pneumonie → Ceftriaxon Therapie
- Pränatale Ultraschalldiagnostik zeigte eine unauffällige zeitgerecht entwickelte Einlingsgravidität
 - Ambulante Wachstumskontrollen unauffällig, ohne Hinweis für eine Plazentainsuffizienz
- 40+6. SSW Spontanpartus eines reifen 3290g schweren Mädchens, Plazenta unauffällig



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



A: Blutausstrich (“dicker Tropfen”) – 100-fache Vergrößerung, Giemsa-Färbung, Öl-Immersion, Darstellung einer Infektion mit Plasmodium falciparum bei lysierten Erythrozyten, hilfreich zum Screening (vor allem bei niedriggradiger Parasitämie)

B: Blutausstrich – 100-fache Vergrößerung, Giemsa-Färbung, Öl-Immersion, Darstellung eines mit einem ringförmigen Plasmodium falciparum trophozoiten befallenen Erythrozyten

**215. Tagung der NWGGG**

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Zusammenfassung/ Schlussfolgerung:

- Bei einer Malaria tropica Infektion in der Schwangerschaft stellt die Behandlung mit Artemeter/Lumefantin eine effektive und sichere Therapieoption dar
- Eine adäquate Diagnostik mit dem Nachweis einer Parasitämie mit Plasmodium falciparum und eine schnell begonnene Therapie konnte in diesem Fall einen komplikationsreichen Verlauf verhindern

Als Gynäkolog*in im Einsatz mit Ärzte ohne Grenzen

Ärzte ohne Grenzen¹

¹Ärzte ohne Grenzen (Deutschland)

Ärzte ohne Grenzen ist eine internationale medizinische Nothilfeorganisation. Wir stehen Menschen bei, die durch bewaffnete Konflikte, Naturkatastrophen oder Epidemien in Not geraten. Unsere Teams arbeiten nach humanitären Prinzipien und helfen allen Menschen ungeachtet ihrer ethnischen Herkunft oder ihrer politischen oder religiösen Überzeugung. Für unsere Arbeit wurden wir 1999 mit dem Friedensnobelpreis geehrt.

Die Teams von Ärzte ohne Grenzen sind weltweit im Einsatz: Jährlich leisten rund 65.000 Mitarbeiter*innen in Projekten in mehr als 70 Ländern medizinische Nothilfe. Im Jahr 2019 behandelten wir beispielsweise Menschen in mehr als 10,3 Millionen ambulanten Konsultationen und begleiteten rund 330.000 Geburten. Fast 2,65 Millionen Patient*innen behandelten wir wegen Malaria und machten etwa 112.100 größere chirurgische Eingriffe. Dazu bauen wir Krankenhäuser und Gesundheitszentren auf, nehmen Wasser- und Sanitärmaßnahmen vor und realisieren Impfprogramme. Unsere Teams setzen sich aus einer Vielzahl unterschiedlicher Berufsgruppen zusammen. Neben medizinischem Personal arbeiten auch Expert*innen für Logistik und Technik sowie Fachkräfte für Administration und Finanzen in unseren Projekten.

Gynäkolog*innen in unseren Projekten verantworten die gesamte Geburtshilfe – die Notfallversorgung, die ambulante Versorgung, den Kreißsaal und die Entbindungsstation – und sind auch für alle gynäkologischen Eingriffe zuständig. Zudem leiten sie lokal rekrutierte Mitarbeiter*innen an und bilden diese fort.

Im Vortrag stellen Projektmitarbeiter*innen von Ärzte ohne Grenzen die Organisation vor und berichten von ihren persönlichen Erfahrungen im internationalen Hilfseinsatz. Die Zuhörer*innen gewinnen Einblicke in den Arbeitsalltag und erfahren von den schönen, aber auch von den herausfordernden Seiten der Projektarbeit. Das genaue Vortragsthema wird auf den jeweiligen Veranstaltungsrahmen und die Zuhörer*innen angepasst.

Case-Report: Seltene Ursache für vaginale Blutungsstörungen – die uterine AV-Malformation

Lauren Lageveen¹, Frederic Dietzel¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf

Uterine Arteriovenöse-Malformationen (AV-Malformationen) sind selten, können jedoch starke Blutungsstörungen verursachen und potenziell lebensbedrohlich sein. Aufgrund der breiteren Verfügbarkeit von bildgebenden Verfahren nimmt die Zahl der Fallberichte in den letzten Jahren zu. Man unterscheidet zwischen den angeborenen AV-Malformationen als kongenitale Gefäßfehlbildungen sowie den erworbenen AV-Malformationen, welche, hauptsächlich bei prämenopausalen Patientinnen, nach operativen Eingriffen, nach Schwangerschaft oder malignen Tumoren auftreten. Diese Gefäßfehlbildungen werden häufig zunächst in der transvaginalen Sonographie festgestellt, wo sie als multizystische echoleere Strukturen im Myometrium imponieren. Durch farbcodierte Duplexsonographie lässt sich der vaskuläre Ursprung der Fehlbildung von anderen zystischen uterinen Raumforderungen unterscheiden. Zur Bestätigung der Diagnose eignet sich ein angiografisches Verfahren wie eine CT-Angiographie oder die Digitale Subtraktionsangiographie (1). In einer MRT-Untersuchung können angrenzende und gegebenenfalls befallene Strukturen detailliert dargestellt werden.

Im Folgenden wird der Fall einer 34-jährigen Patientin mit rezidivierenden Blutungsereignissen bei erworbener, uteriner AV-Malformation vorgestellt. Die Patientin stellt sich erstmalig Notfallmäßig bei überperiodenstarker vaginaler Blutung vor. Anamnestisch besteht ein Zustand nach primärer Sectio caesarea bei persistierender Beckenendlage und zwei Abortabrasiones, ansonsten leere Anamnese. Es besteht ein Kinderwunsch. In der vaginalsonographischen Untersuchung zeigte sich im Bereich der Uterusvorderwand ein stark vaskularisierter Tumor. Bei kreislaufstabiler Patientin konnte in der anschließenden CT-Angiographie der Verdacht auf eine AV-Malformation mit Anschluss an die Arteria iliaca rechts sowie den Iliakalvenen beidseits bestätigt werden. Es erfolgte zeitnah eine Teilembolisation über die Uterinarterien beidseits, eine Re-Embolisation der Residuen wurde geplant. Vor der Durchführung der zweiten geplanten Embolisation kam es erneut zum Blutungsereignis, die Patientin lehnte eine Notfallmäßige Re-Embolisation schmerzbedingt zunächst ab. Bei zunehmender Blutungsmenge erfolgte am Folgetag die Notfallmäßige vollständige Embolisation nach Einwilligung der Patientin. Die dritte Embolisation bei wiederholtem Blutungsereignis, unter anderem auch bei postinterventionellem Pseudoaneurysma, wurde einige Tage später durchgeführt. In den postinterventionell regelmäßig durchgeführten bildmorphologischen Kontrollen konnte eine stetige Größenregredienz ohne residuelle Perfusion gezeigt werden. Die Patientin wird durch regelmäßige ambulante Kontrollen und Bildgebung weiterbetreut. Bei unklarer Studienlage wird der Patientin aktuell trotz bestehendem Kinderwunsch von einer erneuten Schwangerschaft abgeraten. Zur sicheren Konzeption wird ein orales Antikontrazeptivum eingenommen.

Die Therapie der AV-Malformationen richtet sich primär nach der Klinik sowie dem Alter und dem Wunsch nach Fertilitätserhalt. Die Embolisation der Arteriae uterinae stellt dabei die Therapie der Wahl bei Patientinnen mit Kinderwunsch dar, der Einfluss auf den Menstruationszyklus oder die Schwangerschaft ist noch unklar. Eine Hysterektomie sollte bei abgeschlossener Familienplanung, postmenopausalen Patientinnen, Versagen der Embolisation oder bei lebensbedrohlicher Hämorrhagie durchgeführt werden. Alternativ kann eine Tamponade mittels Foley-Katheter zur temporären Blutstillung angewandt werden (2). Bei Patientinnen mit einmaligen oder rezidivierend milden Blutungsereignissen werden vereinzelt auch medikamentöse Behandlungsversuche mit GnRH-Agonisten, oralen Kontrazeptiva, Progesteron oder Danazol beschrieben (3).



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

CASE-REPORT: SELTENE URSACHE FÜR VAGINALE BLUTUNGSSTÖRUNGEN – DIE UTERINE AV-MALFORMATION.
Lageveen L.¹, Dietzel F.², Volkmer A.¹, Leifheit J.¹, Neubacher M.¹, Ruckhäberle E.¹, Fehm T.¹, Krawczyk N.¹

1. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf
2. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Einleitung

- Uterine Arteriovenöse-Malformationen (AVM) sind selten (ca. 100 beschriebene Fälle in der Literatur)
- Meist prämenopausale Patientinnen 20-40 Jahre
- starke Blutungsstörungen, potenziell lebensbedrohlich
- Pathogenese:
 - Angeboren: abnorme embryonale Gefäßdifferenzierung, meist mit mehreren Gefäßanschlüssen
 - Erworben: postoperativ, nach Schwangerschaft, malignen Tumoren, Endometriose
- Diagnostik¹:
 - TVS
 - CT-Angiographie/ DSA
 - MRT
- Einschränkung bei Kinderwunsch: Sterilität, Abortneigung, Uterus-/Gefäßrupturrisiko
- Therapie je nach Symptomatik, Alter, Wunsch nach Fertilitätserhalt:
 - Kinderwunsch → Embolisation der Ae. Uterinae
 - abgeschlossene Familienplanung, Postmenopause, frustrane Embolisation, lebensbedrohlicher Hämorrhagie → Hysterektomie
 - Alternativ: Foley-Katheter, medikamentös (GnRH-Agonisten, orale Kontrazeptiva, Progesteron, Danazol?)



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Fallvorstellung:

34 J., G3P1A2 Vorstellung über gyn. Notfallambulanz bei überperiodenstarker vaginaler Blutung.

- Z.n. prim. Sectio 2018 bei BEL, in den darauffolgenden Jahren 2x Frühaborte (missed abortion, Abortus imcompletus) jeweils mit Abortabrasio
- βHCG negativ, keine Anämie
- TVS
- CT-Angio + MRT
- Therapie: geplant zweizeitiges Vorgehen → 1. Embolisation A. uterina rechts, 2. Embolisation A. uterina links



215. Tagung der NWGGG

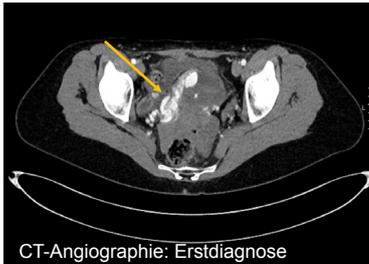
27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln





215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln



CT-Angiographie: Erstdiagnose



MRT: Erstdiagnose



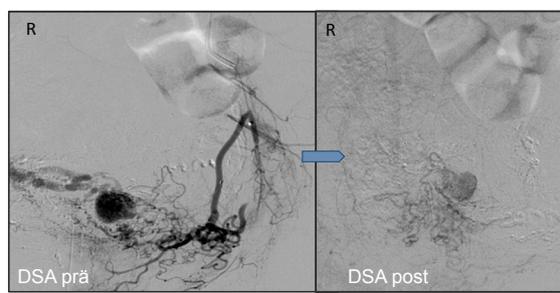
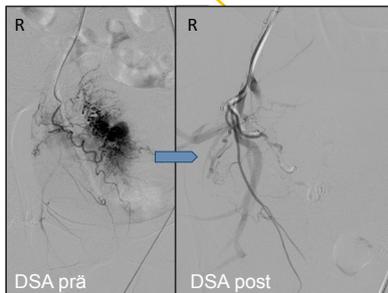
215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

1. Embolisation: A. uterina
rechts

2. Embolisation:
schmerzbedingter
Abbruch

3. Embolisation: A. uterina
links



215. Tagung der NWGGG

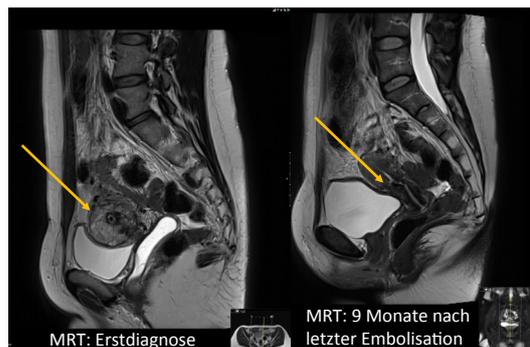
27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnis:

- Nach der 3. Embolisation kein erneutes Blutungsereignis
- Halbjährliche bildgebende Kontrollen
- Bei unklarer Datenlage wird der Patientin aktuell von einer SS abgeraten

Schlussfolgerung:

- AV-Malformation des Uterus kann erfolgreich organerhaltend behandelt werden
- Aufgrund der unklaren Datenlage bei dieser sehr seltenen Erkrankung kann nach wie vor keine klare Empfehlung hinsichtlich möglicher Folgeschwangerschaften ausgesprochen werden



1. Brown JV, Asrat T, Epstein HD, et al. Contemporary diagnosis and management of a uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 2): 467–470, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181719f7d, indexed in Pubmed: 18669767.
2. Nonaka T, Yahata T, Kashima K, Tanaka K. Resolution of uterine arteriovenous malformations and successful pregnancy after treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol.* 2011

Coincidence of uterine malformations and endometriosis – a clinically relevant problem?

Elvin Piriyev¹, Thomas Römer¹

¹Evangelisches Klinikum Köln Weyertal

It is suspected that uterine malformations and endometriosis have a high coincidence. Furthermore, it is expected that obstructive uterine malformations are significantly higher affected than non-obstructive malformations. The correlation between endometriosis and uterine malformations may be due to increased retrograde menstruation, which would explain a higher coincidence of obstructive malformations and endometriosis.

A retrospective analysis was performed to determine whether there is a higher prevalence of endometriosis in patients with uterine malformations. In this analysis, patients with uterine malformations who were admitted to our hospital in the period from December 1st, 2014 to November 30th, 2019 were reviewed. The patients were not selected. The desire for children was not taken into account. Each case of a uterine malformation, both as a primary diagnosis as well as a secondary diagnosis, was analysed. Hysteroscopy, laparoscopy and histological securing of the endometriosis were obligatory prerequisites of this study. The endometrium in patients with obstructive uterine malformations was assessed by MRI or vaginal/ abdominal sonography.

Uterine malformations were classified according to the AFS classification.

279 cases were analysed. 263 (94.2%) patients had a non-obstructive uterine malformation, 12 (4.3%) patients had an obstructive uterine malformation and four (1.4%) patients had uterine agenesis/hypoplasia. 209 (74.9%) patients had histologically confirmed endometriosis (peritoneal, ovarian or deep infiltrating) and 70 (25.1%) had no endometriosis. In 27 cases deep infiltrating endometriosis (ENZIAN ABC) was detected additionally to peritoneal and ovarian endometriosis.

Our study showed a high prevalence of endometriosis in women with uterine malformations. For this reason, endometriosis should be specifically sought in uterine malformations (especially the obstructive type). If endometriosis is present, uterine malformations should equally be searched for. The combined presence of endometriosis and uterine malformations is a reason to perform precise diagnostic imaging and early surgery to increase the likelihood of pregnancy in infertile patients. Therefore, when performing laparoscopy in patients with suspected endometriosis, simultaneous hysteroscopy should always be recommended.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Titel:

Coincidence of uterine malformations and endometriosis - a clinically relevant problem?

Autoren:

Dr. med. Elvin Piriyev, Prof. Dr. Thomas Römer

Journal:

"Coincidence of uterine malformations and endometriosis - a clinically relevant problem?". *Archives of Gynecology and Obstetrics. Archives of Gynecology and Obstetrics volume 302, pages 1237–1241(2020)*

Einleitung:

- At reproductive age, endometriosis is one of the most common diseases.
- Up to 70% of young women and adolescents with chronic lower abdominal complaints who do not respond to pain therapy also suffer from endometriosis.
- About 40,000 new cases/ year with endometriosis in Germany, from that approximately 20,000 women are admitted to the hospital for the treatment.
- The prevalence of uterine malformations is 0.2-5% in the female population.
- The prevalence is 3.5-6.5% in sterility patients and up to 38% in patients with habitual abortions.
- The uterus septus (usually subseptus) is by far the most common clinically relevant uterine malformation. In contrast, a uterus didelphys is very rare.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

- It is a retrospective analysis
- Reviewed: patients with uterine malformations.
Period: 1.12.2014 - 30.11.2019
- Each case of a uterine malformation, both as a primary diagnosis as well as a secondary diagnosis, was analysed
- Hysteroscopy, laparoscopy and histological securing of the endometriosis were obligatory prerequisites
- The endometrium in patients with obstructive uterine malformations was assessed by MRI or vaginal/ abdominal sonography



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- 279 cases were analysed
- 263 (94.2%) patients had a non-obstructive uterine malformation
- 12 (4.3%) patients had an obstructive uterine malformation and four (1.4%) patients had uterine agenesis/hypoplasia.
- 209 (74.9%) patients had histologically confirmed endometriosis (peritoneal, ovarian or deep infiltrating)
- 70 (25.1%) had no endometriosis.
- In 27 cases deep infiltrating endometriosis (ENZIAN ABC) was detected additionally to peritoneal and ovarian endometriosis.
- A correlation between the severity of endometriosis and the type of uterine malformation could not be shown in our study

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Uterine malformations and endometriosis have a high coincidence, which is significantly higher in obstructive malformations than in non-obstructive malformations
- The connection between endometriosis and uterine malformations is possibly due to increased retrograde menstruation
- Endometriosis should be specifically sought in uterine malformations
- If endometriosis is present, uterine malformations should equally be searched for
- When performing laparoscopy in patients with suspected endometriosis, simultaneous hysteroscopy should always be recommended

Die Adenomyosis uteri und ihre Auswirkungen auf die Ergebnisse einer IVF/ICSI – Eine MRT-Studie

Maximilian Auer-Schmidt¹

¹St. Elisabeth Krankenhaus Köln Hohenlind

Stellt die Adenomyose einen Risikofaktor für den Misserfolg assistierter Reproduktionstechniken dar? Frauen mit Adenomyose profitieren signifikant weniger von einer IVF-oder ICSI-Behandlung und haben eine geringere Konzeptionswahrscheinlichkeit unter ART. Über den Einfluss der Endometriose und Adenomyose auf die Fertilität wird immer wieder diskutiert, weil die Datenlage widersprüchlich ist. Dennoch tendiert ein Großteil der wissenschaftlichen Arbeiten zu diesem Thema zu einer gesteigerten Infertilität bei Endometriose.

Die Studie beinhaltet 164 Frauen, die sich zwischen 2004 und 2008 in der Kinderwunschbehandlung befanden und in diesem Zeitraum alle ein MRT des kleinen Beckens erhielten. Anschließend wurden alle Frauen der Indikation entsprechend einer IVF-oder ICSI-Behandlung unterzogen. Die Gesamtkohorte, bestehend aus 164 Patientinnen, teilte sich auf in 108 Patientinnen mit Adenomyose und 56 Patientinnen ohne Adenomyose. Das Primärergebnis bestand aus der Schwangerschaftsrate (pos. Test 14 Tage nach ET) und Lebendgeburtenrate (Telefonbefragung). Zusätzlich wurden weitere, potentiell die Fertilität beeinflussende Parameter erfasst und analysiert.

Frauen mit diagnostizierter Adenomyose hatten ein höheres Alter als Frauen ohne Adenomyose Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant. Die Prävalenz der Adenomyose war signifikant höher bei Frauen ≥ 34 Jahre verglichen mit den Frauen jünger als 34 Jahre. Insgesamt hatten 70/164 Frauen eine klinische Schwangerschaft. In der Kontrollgruppe wurden 30/56 Frauen schwanger. In der Adenomyose-Gruppe wurden lediglich 40 der 108 Patientinnen schwanger. Deskriptiv hatten demnach Frauen mit Adenomyose eine 16,6% reduzierte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit unter ART als Frauen ohne Adenomyose. Unter Mitberücksichtigung aller getesteten Parameter (Endometriose, Alter, männliche Subfertilität, weibliche Fertilität, BMI, Wahl des Verfahrens, Beckenpathologien), besteht ein statistisch negativer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Adenomyose und der Wahrscheinlichkeit unter ART erfolgreich schwanger zu werden. Insbesondere die diffuse Form der Adenomyose scheint für die reduzierte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit verantwortlich zu sein. Darüber hinaus hatten 50 der 164 Frauen eine Lebendgeburt. In der Kontrollgruppe hatten 22/56 Frauen eine Lebendgeburt. In der Adenomyose-Gruppe hatten lediglich 28 der 108 Patientinnen eine Lebendgeburt. Die in der Adenomyosegruppe zu beobachtende, um 13,3% reduzierte Lebendgeburtenwahrscheinlichkeit unter ART, war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei retrospektiven Beobachtungsstudien lassen sich Störfaktoren nie gänzlich eliminieren. Auch wenn die Altersverteilung zwischen der Adenomyosegruppe und der Kontrollgruppe deskriptiv homogen wirkt, unterscheidet sie sich statistisch doch. Dies gilt nicht für den BMI, die männliche Subfertilität, das Vorhandensein von Endometriose, die Wahl des Verfahrens oder die weibliche Fertilität. Diese Parameter sind in den Gruppen ausgeglichen verteilt. Eine aus dem leichten Altersunterschied resultierende Bias kann somit jedoch nicht vermieden werden. Außerdem ist die Kontrollgruppe deutlich kleiner als die Adenomyosegruppe (56 vs. 108), für die statistischen Tests jedoch ausreichend groß. Der gängige Konsens, dass die Adenomyose einen Faktor für eine vorzeitige Beendigung einer Schwangerschaft darstellt ließ sich nicht replizieren. In diesem Kollektiv lässt sich für die Adenomyose lediglich eine erschwerte Implantation nachvollziehen. Der weitere Schwangerschaftsverlauf scheint unüblicherweise nur tendenziell von einer Adenomyose beeinflusst. Die Ergebnisse der Untersuchung bestätigen, dass Frauen mit Adenomyose in der Tat ein schlechteres Ergebnis in der Kinderwunschbehandlung mit assistierten Reproduktionstechniken zu erwarten haben. Anhand dieses Ergebnisses entsteht die Überlegung, ob es sinnvoll wäre ein Adenomyose-Screening einzuführen, noch bevor die erste IVF/ICSI-Behandlung eingeleitet wird, damit Paare ihre Prognose besser einschätzen könnten.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Die Adenomyosis uteri und ihre Auswirkungen auf die Ergebnisse einer IVF/ICSI – eine MRT-Studie

Auer-Schmidt M, Palm S, Foth D, Schmidt T

Einleitung:

- Die Adenomyosis uteri ist charakterisiert durch das Vorhandensein endometrialer Mukosa im Myometrium
- Das Stratum subvasculare (subendometriales Myometrium = muskulärer Teil der Archimetra), im MRT eine hypodense Zone, wird Junktionalzone genannt (normal 3-4 mm breit)
- Das Archimyometrium wird als Entstehungsort der Adenomyose diskutiert und gilt pathologisch ab einer Junktionalzonendicke von 8-12 mm

morphologisch-funktionell-phylogenetische Schichtung des Uterus

Endometrium	Archimetra
Epithel	
Stroma	
Myometrium	
Stratum subvasculare	
Stratum vasculare	Neometra
Stratum supravasculare	



MRT Normalbefund: geringer Füllungszustand der Harnblase, Uterus kranial dem Harnblasendach aufliegend, komprimiertes Spatium vesicouterinum, homogene, dünne JZ

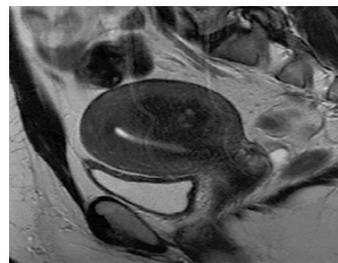


215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

- Retrospektive Single-Center Kohorten-Studie aus NRW, Köln mit 164 Kinderwunschpatientinnen
- Zw. 2004 und 2008 in der PAN in Behandlung
- MRT Becken und der Indikation entsprechend IVF- (23,7%) oder ICSI-Behandlung (76,3%)
- Davon 108 Patientinnen mit Adenomyose (Adenomyosegruppe) und 56 Patientinnen ohne Adenomyose (Kontrollgruppe)
- Primärergebnis bestand aus der SS-Rate (pos. Test 14 Tage nach ET)



Fokale Form der Adenomyose. Die JZ der Hinterwand ist lokal verdickt und führt zur typischen Asymmetrie



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- Insgesamt hatten 70/164 (42,7%, 95% Konfidenzintervall [CI] 35,0-50,3) Frauen eine klinische SS
- Kontrollgruppe: n = 30/56 SS pos. (53,6%, 95% CI 40,0-67,0) vs. AM-Gruppe: n = 40/108 SS pos. (37%, 95% CI 27,8-46,3) = 16,6% reduzierte SS-Wahrscheinlichkeit unter ART in AM-Gruppe
- Mitberücksichtigung aller Parameter (Endometriosis gen. ext., Alter, männliche Subfertilität, weibliche Fertilität, BMI, IVF/ICSI, Beckenpathologien) → statistisch neg. Zusammenhang zwischen Vorhandensein einer Adenomyose und Wahrscheinlichkeit unter ART schwanger zu werden (P = 0.043, Regressionskoeffizient B = -.732)
- Insbesondere die diffuse Form der Adenomyose scheint für die reduzierte SS-Wahrscheinlichkeit verantwortlich (P = .042, Regressionskoeffizient B = -1.083)

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Frauen mit Adenomyose haben schlechtere Ergebnisse in der Kinderwunschbehandlung mit assistierten Reproduktionstechniken zu erwarten
- Adenomyose-Screening im Risikokollektiv vor erster IVF/ICSI-Behandlung empfehlenswert, damit Paare ihre Prognose besser einschätzen können



Mischform - die JZ ist diffus im gesamten Uterus verdickt (schwarzer Pfeil) mit zusätzlichem fokalem Adenomyom (weißer Pfeil)

Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions

Elvin Piriyev¹, Sven Schiermeier², Thomas Römer¹

¹Evangelisches Klinikum Köln Weyertal, ²Universität Witten/Herdecke

Endometriosis is a chronic disease affecting approximately 10% of women of reproductive age. This leads to significant morbidity and ultimately a major problem for the health care system. Ovarian endometriosis, known as endometriomas, is the most common location. Endometriomas can be easily diagnosed by transvaginal ultrasound. The main diagnostic challenge is the detection of extraovarian endometriosis and endometriosis-related lesions such as peritoneal and deep infiltrating endometriosis (DIE) and adhesions. Simultaneous treatment of all types of lesions is of great importance for relieving pain, improving fertility and prevent recurrence. Undiagnosed DIE associated with endometrioma is the leading cause of incomplete surgery. Underestimation or misdiagnosis of extensive adhesions and DIE can lead to incomplete treatment on the one hand and delay of diagnosis on the other. Therefore, this study was conducted to analyse the coexistence of endometriomas with adhesions, peritoneal endometriosis and DIE.

Patients treated for endometrioma at Academic Hospital Cologne Weyertal from January 2014 to October 2019 were included in this retrospective study. In total there were 1054 patients. 310 medical records were chosen at random without a special selection and the data were analysed. The coexistence of endometriomas with adhesions (adnexal and Douglas adhesions) in the pelvis, peritoneal and deep infiltrating endometriosis was assessed depending on the size and side of the endometriomas. The size of the endometriomas was controlled by sonographic images.

In our study, endometriomas were alone, which means without extraovarian endometriosis and/or adhesions, in only 2.3% of the cases. In the total population, 80.6% (250) of the patients had peritoneal endometriosis, 43.2% (134) of the patients had deep infiltrating endometriosis and 38% (118) of the patients had peritoneal and deep infiltrating endometriosis. In our analysis we found that in unilateral endometriomas there is no relationship between endometrioma size and adnexal adhesions. The risk of Douglas obliteration increases with the size of the endometriomas in unilateral endometriomas. In bilateral endometriomas, the risk of a complex adhesions is independent of the size of the endometriomas and relevantly higher than in unilateral endometriomas (Douglas obliteration 31.5% vs 16%, bilateral adnexal adhesions 45.2% vs 21.1%). Unilateral adnexal adhesions occurred in bilateral endometriomas only in 13.7%.

Endometriomas are the relevant problem in gynaecological practice. It must be taken into account here that endometriomas usually occur with peritoneal endometriosis and that surgical therapy may be useful. However, adhesions and DIE are to be expected with surgical treatment, which could make the operation more difficult. Especially in large and bilateral endometriomas, a high coexistence with extraovarian endometriomas and adhesions is observed. Therefore, surgery should be performed by an experienced surgeon.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Titel:

Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions

Autoren:

Dr. med. Elvin Piriye, Prof. Dr. Sven Schiermeier, Prof. Dr. Thomas Römer

Journal:

“Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions”. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **EJOG. 2021; 263: 20-24**

Einleitung:

- Endometriosis is a chronic disease affecting approximately 10% of women of reproductive age
- Ovarian endometriosis, known as endometriomas, is the most common location and can be easily diagnosed by transvaginal ultrasound
- The main diagnostic challenge is the detection of extraovarian endometriosis and endometriosis-related lesions such as peritoneal and deep infiltrating endometriosis (DIE) and adhesions
- Underestimation or misdiagnosis of extensive adhesions and DIE can lead to incomplete treatment on the one hand and delay of diagnosis on the other
- This is particularly important in infertile patients who may require reproductive measures, as it can lead to repeated failure of reproductive measures



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

- Period: 01.2014 - 10.2019
- In total 1054 patients with an endometrioma
- 310 medical records were chosen at random without a special selection and the data were analysed.
- The coexistence of endometriomas with adhesions (adnexal and Douglas adhesions) in the pelvis, peritoneal and deep infiltrating endometriosis was assessed depending on the size and side of the endometriomas.
- Prior surgery in the pelvis was taken into account (e.g. laparoscopy for endometriosis and/or endometriomas, adhesiolysis, myomectomy by laparoscopy or laparotomy, caesarean section, etc.).
- All endometriomas as well as the peritoneal endometriosis were histologically confirmed by the same pathologist.
- The size of the endometriomas were divided according to the #ENZIAN classification (<3cm, 3-7cm, >7cm).



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- Isolated endometriomas were (without extraovarian endometriosis and/or adhesions) in only 2.3%
- 80.6% (250) of the patients had peritoneal endometriosis
- 43.2% (134) of the patients had deep infiltrating endometriosis
- 38% (118) of the patients had peritoneal and deep infiltrating endometriosis
- In unilateral endometriomas there is no relationship between endometrioma size and adnexal adhesions
- The risk of Douglas obliteration increases with the size of the endometriomas in unilateral endometriomas
- In bilateral endometriomas, the risk of a complex adhesions is independent of the size of the endometriomas and relevantly higher than in unilateral endometriomas (Douglas obliteration 31.5% vs 16%, bilateral adnexal adhesions 45.2% vs 21.1%)
- Unilateral adnexal adhesions occurred in bilateral endometriomas only in 13.7%.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Endometriomas are the relevant problem in gynaecological practice
- They are especially important for women of reproductive age
- It must be taken into account here that endometriomas usually occur with peritoneal endometriosis and that surgical therapy may be useful
- However, adhesions and DIE are to be expected with surgical treatment, which could make the operation more difficult.
- Especially in large and bilateral endometriomas, a high coexistence with extraovarian endometriomas and adhesions is observed
- Surgery should be performed by an experienced surgeon

Hormonresistenz in der medikamentösen Therapie der Endometriose

Quang-Khoi Le¹, Sebastian Daniel Schäfer¹, Ludwig Kiesel¹

¹Universitätsklinikum Münster

Endometriose, definiert als endometrioides Gewebe außerhalb des Cavum uteri, ist eine der häufigsten Ursachen für zyklusbedingte Schmerzen und Infertilität bei prämenopausalen Frauen. Die Entstehung der Erkrankung wird noch nicht vollständig verstanden. Es existieren diverse Theorien. Eine wichtige Rolle scheint eine Progesteronresistenz zu spielen. Die medikamentöse endokrine Therapie besteht aktuell primär in der Gabe von Gestagenen in Form eines reinen Gestagenpräparats oder eines kombinierten oralen Kontrazeptivums im „off label use“. Des Weiteren kommen andere parenterale Anwendungen zum Einsatz, wie die Hormonspirale oder Depotspritzen. Dabei werden unterschiedliche Gestagene eingesetzt. In zweiter Linie kommen Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga zum Einsatz. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, die verschiedenen endokrinen Substanzen vor dem Hintergrund der Häufigkeit eines Therapieversagens darzustellen.

In der medizinischen Online-Datenbank PubMed wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Bei einem Therapieversagen mit Gestagenen scheint die Anzahl der Progesteronrezeptoren die entscheidende Rolle zu spielen. Insgesamt ist die verfügbare Evidenz zur Hormonresistenz bei der Therapie der Endometriose mäßig. Für ungefähr die Hälfte der verfügbaren Gestagenpräparate findet sich eine prospektive, randomisierte Doppelblindstudie gegen Placebo. In den anderen Fällen, in denen beobachtend oder retrospektiv vorgegangen wurde, wurden die Präparate oft nicht mit Placebo verglichen, sondern mit anderen gängigen Endometriosetherapiekonzepten wie KOK. Auf eine mögliche Hormonresistenz kann oft nur über das Therapieversagen geschlossen werden. Dieses liegt zwischen 0 und 31,7%. Am Beispiel von Dienogest lässt sich zeigen, wie unterschiedlich die Studienergebnisse sein können. Bei Maiorana et al. profitierten 100% von einer Schmerzverbesserung (21 schieden vorzeitig aus), bei Yamanaka et al. hatten 11,9% gleichbleibende Schmerzen und 5% ein Endometrioserezidiv, bei Yu et al. waren 34,1% Nonresponder und bei Lang et al. trat bei 31,7% keine Verbesserung auf. Bezüglich der Frage nach einer Hormonresistenz in der Therapie von Endometriose bedarf es also noch vieler randomisierter, kontrollierter Studien mit größeren Fallzahlen, um die tatsächliche Zahl der Nonresponder bei Gestagentherapie zu ermitteln. Auch bleibt die Frage offen, ob bei Therapieresistenz ein Wechsel zu einem anderen synthetisch hergestellten Gestagen sinnvoll wäre. Einen direkten Vergleich von Norethisteron zu Dienogest zieht unter anderem Vercellini: 71% der Frauen, die über 6 Monate jeden Tag 2,5mg Norethisteron einnahmen, waren zufrieden oder sehr zufrieden im Vergleich zu 72 %, die jeden Tag 2mg Dienogest einnahmen. Um eine wirkliche Aussage treffen zu können, bedarf es allerdings noch mehr Vergleichsstudien in dieser Form. Zur Frage, warum es überhaupt zur Unwirksamkeit von Gestagenpräparaten kommt, liefert die Übersichtsarbeit von Reis mögliche Erklärungen: In Invitro-Tests konnte nachgewiesen werden, dass MPA die Bildung von Chemokinen wie dem „C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) nicht so effektiv hemmen konnte wie Dienogest oder Norethisteron. Außerdem sei die Benutzung eines KOK oftmals ineffektiv bei der Endometriosesymptombekämpfung, da Endometriumläsionen eine endogene Östradiolproduktion, eine reduzierte Östradiolinaktivierung und eine Progesteronunempfindlichkeit aufweisen. KOK enthalten supraphysiologische Dosen von Östrogenen, die zu einem Ungleichgewicht zugunsten der Östrogenwirkung und somit zur Unwirksamkeit des Präparats führen.

Bei Therapieversagen in Form von Symptompersistenz, Größenzunahme der Endometrioseläsionen/ Endometriome oder festgestelltem Rezidiv nach erfolgreicher operativer Sanierung sollte über eine Hormonresistenz nachgedacht werden. Unter reinen Gestagenpräparaten kommt es seltener zu einem Therapieversagen als bei kombinierten oralen Kontrazeptiva. Bei Nonrespondern kann eine Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga Beschwerdelinderung erbringen. Ob bei Therapieresistenz der Wechsel zu einem anderen synthetischen Gestagen sinnvoll wäre, bleibt unklar.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Abstract Titel / Autoren:

Hormonresistenz in der medikamentösen Therapie der Endometriose

Q. Le, S. Franik, L. Kiesel, S.D. Schäfer

Einleitung:

Endometriose ist eine der häufigsten Ursachen für zyklusbedingte Schmerzen und Infertilität bei prämenopausalen Frauen. Es existieren diverse Theorien zur Entstehung. Eine wichtige Rolle scheint eine Progesteronresistenz zu spielen. Die medikamentöse endokrine Therapie besteht aktuell primär in der Gabe von Gestagenen in Form eines reinen Gestagenpräparats oder eines kombinierten oralen Kontrazeptivums im „off label use“. Des Weiteren kommen andere parenterale Anwendungen zum Einsatz, wie die Hormonspirale oder Depotspritzen. Dabei werden unterschiedliche Gestagene eingesetzt. In zweiter Linie kommen Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)-Analoga zum Einsatz. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, die verschiedenen endokrinen Substanzen vor dem Hintergrund der Häufigkeit eines Therapieversagens darzustellen.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

Systematische Literaturrecherche in PubMed

Von den 813 gefundenen Beiträgen konnten 17 eingeschlossen werden, die sich explizit mit der medikamentösen Therapie und hormonellen Resistenz von Endometriose befassen.

Ergebnisse:

Synthetisches Gestagen	Autor/ Studie	Teilnehmerzahl	Studien-design	Androgen-wirkung	Intervention	Outcome	Resultate
Progesteron-derivate	Medroxy-progesteron Harrison et al. [4]	100	Prospektiv	Kaum anti-östrogen	MPA 50 mg/Tag vs. Placebo	Rezidiv mittels Second-look-Operation	Etwas 55% zeigten kein Ansprechen
Dienogest	Strowitzki et al. [10]	252	Randomisiert	Antiandrogen	Dienogest 2 mg/Tag vs. Leuprorelin 3,75 mg I.m. Depotspritze alle 4 Wochen	Schmerzverbesserung	Alle hatten eine Schmerzverbesserung, 3 von 120 Patientinnen schieden vor Beendigung der Studie aus
	Lang et al. [8]	255	Prospektiv		Dienogest 2 mg/Tag vs. Placebo für 12 Monate	Schmerzverbesserung	31,7% keine Schmerzverbesserung auf VAS um über 25%, Placebo: 68,2%
	Yamanaka et al. [12]	126	Retrospektiv		Dienogest 2 mg/Tag postoperativ vs. keine Medikation	Schmerzrezidiv auf präoperativem Niveau, Endometriose rezidiv	3 von 59 Patientinnen (5%) Endometriose rezidiv, 0 Schmerzrezidive, Placebo: 21 von 67 (31,3%) Endometriose rezidiv, 8 (11,9%) Rezidiv der Schmerzen
	Yu et al. [9]	220	Randomisiert, kontrolliert		Dienogest 2 mg/Tag vs. Placebo	Schmerzen, Blutungen	34,1% Nonresponder in der Dienogestgruppe, 43,4% Nonresponder in der Placebogruppe



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

- MPA: Therapieversagen 55%
- Beispiel Dienogest: 100% Schmerzverbesserung vs. 11,9% Schmerzverbesserung und 5% Endometriose rezidiv vs. 34,1% Nonresponder vs. 31,7% keine Verbesserung

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Präparate oft nicht mit Placebo verglichen sondern andere gängigen Endometriosetherapiekonzepten wie KOK
- Noch mehr kontrolliert randomisierte Studien benötigt
- direkter Vergleich Norethisteron zu Dienogest: 71% vs 72%
- In vitro: MPA hemmt Bildung von Chemokinen wie dem „C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2) nicht so effektiv wie Dienogest oder Norethisteron
- Unklar ob Wechsel zu einem anderen Hormonpräparat sinnvoll
- Reines Gestagenpräparat besser als KOK
- Bei Therapieversagen Hormonresistenz möglich -> OP vs. GnRH Analoga

Comparing pipelle and hysteroscopy with abrasion in malignant and premalignant endometrial findings

Elvin Piriyev¹, Jana Laupenmühlen¹, Sven Schiermeier², Thomas Römer¹

¹Evangelisches Klinikum Köln Weyertal, ²Universität Witten/Herdecke

Endometrial carcinoma (EC) is the 7th most common malignancy in women worldwide, with an annual incidence of 142,000 new cases. Annually, 42,000 women worldwide die from EC. EC is the fourth most common malignancy in women, accounting for 4.8% of all cases. Endometrial carcinomas are most frequently diagnosed between the ages of 75 and 79. The atypical hyperplasias are precancerous lesions of type 1 carcinoma, i.e. endometrioid adenocarcinoma. Endometrial hyperplasia with atypia has a risk of degeneration to carcinoma of up to 30%. In up to 60%, when the diagnosis of “endometrial hyperplasia with atypia” is made in the abradate or biopsy, coexistence with invasive carcinoma is already present in the hysterectomy specimen. HSK and abrasion (D&C) are the gold standard of endometrial diagnostics. However, various instruments are available today, including the pipelle instrument. The diagnostic procedures such as pipelle in the symptomatic patient show comparable positive and negative predictive values in the diagnosis of endometrial carcinoma as abrasion with hysteroscopy in smaller studies. However, larger comparative studies are lacking.

Over a period from February 2016 to December 2020, a total of 266 patients who were referred to our department for a hysteroscopy with D&C with a bleeding disorder and/or with a sonographically conspicuous endometrium were examined simultaneously with the pipelle. Before each procedure, patients were explicitly informed and educated about the study. A subgroup analysis was performed including only patients with malignant and/or premalignant histological findings from curettage and/or hysterectomy. There were 20 patients in total. As complex hyperplasia has a higher risk of coexistence with atypical hyperplasia and/or endometrial carcinoma than simple hyperplasia without atypia, it was evaluated separately. The study was conducted as a double-blind study. The histologies obtained (from pipelle and abrasion) were sent separately to the same pathologist. The pipelle material was coded by a specific number without patient data.

The results of the present study show that pipelle sampling for malignant findings is as safe as abrasion to 86%.

Our study shows that this method of sampling is a safe, accurate, cost-effective outpatient procedure with high sensitivity for the detection of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma.



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Titel:
Comparing pipelle and hysteroscopy with abrasion in malignant and premalignant endometrial findings

Autoren:
Dr. med. Elvin Piriyev, Jana Laupenmühlen, Prof. Dr. Sven Schiermeier, Prof. Dr. Thomas Römer

Einleitung:

- Endometrial carcinoma (EC) is the 7th most common malignancy in women worldwide, with an annual incidence of 142,000 new cases
- Annually, 42,000 women worldwide die from EC
- Endometrial hyperplasia with atypia has a risk of degeneration to carcinoma of up to 30%
- In up to 60%, when the diagnosis of "endometrial hyperplasia with atypia" is made in the specimen or biopsy, coexistence with invasive carcinoma is already present in the hysterectomy specimen
- Hysteroscopy and abrasion (D&C) are the gold standard of endometrial diagnostics
- However, various instruments are available today, including the pipelle instrument
- Although the pipelle method is included in many guidelines, it is rarely used in practice in Germany



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Material und Methoden:

- Period: 02.2016 – 12.2020,
- Total of 266 patients with a bleeding disorder (hypermenorrhoea, intermenstrual bleeding, continuous bleeding, postmenopausal bleeding) and/or with a sonographically suspicious endometrium
- All patients were explicitly informed and gave consent about the study.
- A subgroup analysis was performed including only patients with malignant and/or premalignant histological findings from curettage and/or hysterectomy. There were 20 patients in total.
- Preoperative transvaginal ultrasound diagnostics for endometrial assessment was a mandatory.
- The pipette sampling was performed under general anaesthesia as part of the usual planned procedure. This was followed by the scheduled hysteroscopy and D&C
- The study was conducted as a double-blind study



215. Tagung der NWGGG

27. – 28. August 2021
KOMED • MediaPark 7 • Köln

Ergebnisse:

Findings	Total			<10mm			11-20 mm			>20mm		
	Curettage	Pipelle	Accordance	C	P	A	C	P	A	C	P	A
All findings	17	14	82%	6	6	100%	6	3	50%	5	5	100%
Atypical Hyperplasia	3	2	67%	0	-	-	2	1	50%	1	1	100%
Malignant Findings	14	12	86%	6	6	100%	4	2	50%	4	4	100%

- In two cases, both the biopsy with pipette and the D&C showed identical findings but missed to identify malignant findings
- in one case the pipelle biopsy showed an unremarkable finding and the D&C a complex hyperplasia without atypia. However, a focal adenocarcinoma was found in the post-hysterectomy specimen
- In the study, no intraoperative complications occurred either during sampling with the pipelle method or during hysteroscopy with D&C.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

The results of the present study show that pipelle sampling for malignant findings is as safe as abrasion to 86%. Our study shows that this method of sampling is a safe, accurate, cost-effective outpatient procedure with high sensitivity for the detection of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma.