

213. Tagung



Abstracts

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Niederrheinisch-Westfälische
Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe

Unter der Schirmherrschaft:



© Unternehmenskommunikation | Düsseldorf Marketing & Tourismus GmbH

Impressum

Herausgeber und verantwortlich für den redaktionellen Inhalt:
Niederrheinisch-Westfälische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
Prof. Dr. med. Björn Lampe
1. Vorsitzender NWGGG e.V.
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Florence-Nightingale-Krankenhaus der Kaiserswerther Diakonie
Kreuzbergstraße 79 • 40489 Düsseldorf

Layout, Satz:
Dipl.-Grafik-Des. Ilka Lange

Bildnachweis:
© Unternehmenskommunikation | Düsseldorf Marketing & Tourismus GmbH

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: Mai 2017

Übersicht

Postersitzung 1 – Oral Poster

[Klicken Sie auf den Postertitel]

Seite

Freitag • 12. Mai 2017 10:30 – 12:30 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		Gynäkologische Onkologie Moderation: Mignon-Denise Keyver-Paik, Bonn; Eugen Ruckhäberle, Düsseldorf	
PO 1.1	Morbidität, Mortalität und Überlebenszeit bei Patientinnen mit Darmresektion und postoperativer makroskopischer Tumorfreiheit bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. <i>L. Otten, T. Hecking, T. Ayub, T. Höller, W. Kuhn, M.-D. Keyver-Paik, Bonn</i>		9
PO 1.2	Einsatz von pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei ausgeprägter Knochenmarkskarzinose durch ein Mammakarzinom: ein Fallbericht <i>P. Junker, J. Puppe, P. Mallmann, M. Wirtz, Köln</i>		11
PO 1.3	Die Rolle des Heparansulfat-Proteoglykans Syndecan-1 bei der Strahlenresistenz des Mammakarzinoms <i>T. Rottke, C. Oberschelp, B. Greve, M. Götte, Münster</i>		13
PO 1.4	Etablierung eines subkutanen Xenograft-Mausmodells mit primären Ovarialkarzinomzellen <i>T. Ayub, D. Nettersheim, M.-D. Keyver-Paik, E. Egger, W. Kuhn, K. Kübler, Bonn</i>		15
PO 1.5	Thalidomide and lenalidomide for recurrent ovarian cancer: A systematic review of the literature <i>C. Tempfer, B. Schultheis, Z. Hilal, A. Dogan, G. Reznicek, Herne</i>		18
PO 1.6	Concentrations of cisplatin and doxorubicin in ascites and peritoneum before and after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal carcinomatosis <i>C. Tempfer, Z. Hilal, A. Dogan, C. Cetin, G. Reznicek, Herne</i>		19
PO 1.7	Cachexia, anorexia, and nutritional status in women with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis: a cohort study <i>Z. Hilal, G. Reznicek, A. Dogan, C. Tempfer, Herne</i>		20
PO 1.8	Loop versus straight wire excision of the transformation zone in women with cervical dysplasia: a randomized trial <i>Z. Hilal, F. Alici, A. Dogan, N. El-Fizazi, Herne; J. Treustedt, Witten; C. Tempfer, Herne</i>		21
PO 1.9	Die prognostische Bedeutung von PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva <i>T. Hecking, T. Thiesler, M.-D. Keyver-Paik, W. Kuhn, G. Kristiansen, K. Kübler, Bonn</i>		22
PO 1.10	Der Einfluss der peritumoralen Lymphgefäßdichte auf das Tumorstadium und Outcome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom <i>M. Kremer-Maas, Köln; K. Kübler, Bonn; B. Markiefka, V. Kirn, C. Fridrich, P. Mallmann, Köln</i>		24
PO 1.11	Die Rolle von ECM-1 in Präneoplasien der vorderen Kommissur <i>F. Mathar, M. Hampl, U. Hengge, Düsseldorf; S. Baldus, Bergisch-Gladbach; T. Fehm, Düsseldorf</i>		26
PO 1.12	Ist der Verzicht auf die kontralaterale inguino-femorale Lymphonodektomie bei einseitig positivem SNL-LK bei Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom vertretbar? <i>A. Mondal, A. Volkmer, I. Beyer, T. Fehm, M. Hampl, Düsseldorf</i>		27
PO 1.13	CellCelector isolation of circulating tumor cells enables additional marker staining following panel sequencing <i>Y. Decker, M. Neumann, H. Schneck, T. Fehm, H. Neubauer, D. Niederacher, Düsseldorf</i>		29
PO 1.14	Validierung und Anwendung des NGS-basierten TruRisk™-Genpanels zur umfassenden Mutations- sowie CNV-Analyse in der genetischen HBOC-Routinediagnostik <i>F. Meier-Stiegen, E. Honisch, N. Hinssen, A.-S. Vesper, T. Fehm, D. Niederacher, Düsseldorf</i>		31

Übersicht

Postersitzung 1 – Oral Poster

[Klicken Sie auf den Postertitel]

Seite

Freitag • 12. Mai 2017 10:30 – 12:30 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		Gynäkologische Onkologie Moderation: Mignon-Denise Keyver-Paik, Bonn; Eugen Ruckhäberle, Düsseldorf	
PO 1.15	Die Prävalenz somatischer Mutationen in Risikogenen inklusive BRCA1/2 bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom und platin sensitivem Rezidiv – AGO-TR-1 Studie – <i>L. Richters, Köln; F. Heitz, Essen; J. Hauke, Köln; W. Meier, Düsseldorf; E. Hahnen, Köln; P. Harter, Essen</i>		32
PO 1.16	Die Evaluation der PD-1 und PD-L1 Expression in Plattenepithelkarzinomen der Vulva <i>F. Thangarajah, B. Morgenstern, P. Mallmann, C. Alidousty, A. Scheel, A. Schultheis, Köln</i>		34
PO 1.17	Bevacizumab-induzierte glomeruläre thrombotische Mikroangiopathie <i>S. Segets, S. Schäfer, L. Kiesel, R. Witteler, Münster</i>		36
PO 1.18	Psychoonkologische Beratung von Frauen mit einem familiären Risiko für Brust- und Eierstockkrebs <i>K. Rhiem, A. Scherer, J. Lorenz, R. Schmutzler, Köln</i>		38
PO 1.19	TP53- und CDH1-Mutationen in reinen Brust- und Eierstockkrebsfamilien – eine neue klinische Herausforderung <i>M. Maringa, K. Bredow, J. Giesecke, N. Herold, A. Hübbel, S. Reichstein-Gnielinski, Köln</i>		40
PO 1.20	Konzept zur Verbesserung der genetischen Kompetenz und sektorenübergreifenden Zusammenarbeit <i>K. Rhiem, E. Hahnen, R. Schmutzler, Köln</i>		42
PO 1.21	TruRisk® Panel- Personalisierte Risikokalkulation beim Nachweis einer Mutation in moderaten Risikogenen: erste Phänotypdaten für die moderaten Risikogen CHEK2 und ATM <i>N. Herold, K. Rhiem, J. Hauke, S. Kröber, B. Wappenschmidt, E. Hahnen, Köln</i>		44
PO 1.22	Nachweis einer Keimbahnmutation in BRG1/SMARCA4 bei einer 27-jährigen Patientin mit einem kleinzelligen Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ <i>N. Herold, K. Rhiem, J. Driesen, Köln; K. Carrizo, B. Lampe, Düsseldorf; R. Schmutzler, Köln</i>		46
PO 1.23	Evaluierung der QTc-Intervalverlängerung in Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach einer Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab <i>J. Puppe, Köln; D. van Ooyen, J. Neise, F. Thangarajah, Köln/Bonn; C. Eichler, Köln; C. Fridrich, Köln/Bonn</i>		48
PO 1.24	Case Report Anal-, Vulva- und Zervixkarzinom <i>M.-K. von Wahlde, S. Schäfer, R. Lellé, L. Kiesel, R. Witteler, Münster</i>		50

Postersitzung 2 – Oral Poster

Seite

Freitag • 12. Mai 2017 14:00 – 16:00 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		Senologie Moderation: Dirk Forner, Köln; Björn-Wieland Lisboa, Duisburg	
PO 2.1	Ductal carcinoma in situ detection in ultrasound and mammography; size-dependent method inaccuracy <i>C. Eichler, M. Warm, Köln</i>		52

Übersicht

Postersitzung 2 – Oral Poster

Seite

Freitag • 12. Mai 2017 14:00 – 16:00 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		Senologie Moderation: Dirk Forner, Köln; Björn-Wieland Lisboa, Duisburg	
PO 2.2	A head to head comparison between Strattice® – a porcine acellular dermal matrix and Tutomesh® – a bovine pericardium collagen membrane in breast reconstruction in 45 cases C. Eichler, M. Warm, Köln		54
PO 2.3	TruRisk® Genpanelanalyse: Hohe Mutationsprävalenzen in zusätzlichen Risikogenen bei BRCA1/2-negativen Indexpatientinnen mit familiärem Brust- und/oder Eierstockkrebs J. Hauke, K. Keupp, B. Wappenschmidt, K. Rhiem, R. Schmutzler, E. Hahnen, Köln		56
PO 2.4	Entwicklung eines integrierten Versorgungsmoduls „BRCA-Diagnostik“ zur Feststellung einer Therapierelevanz mit dem PARP-Inhibitor Olaparib beim rezidierten platin-sensitiven HSOC J. Giesecke, K. Rhiem, B. Markiefka, B. Wappenschmidt, V. Hübel, R. Schmutzler, Köln		58
PO 2.5	Ergebnisse zur Umfrage nach Fortbildungsbedarf zum familiären Brust- und Eierstockkrebs A. Scherer, J. Lorenz, K. Rhiem, Köln; S. Wesselmann, Berlin; R. Schmutzler, Köln		60
PO 2.6	„Lachen hilft!“ – Verbesserung der Lebensqualität für Brustkrebspatientinnen in der Nachsorge R. Lewin, Düsseldorf		62
PO 2.7	Persistenz zirkulierender Tumorzellen direkt nach und zwei Jahre nach adjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit früher Brustkrebserkrankung – Ergebnisse der SUCCESS Studien B. Jäger, T. Fehm, Düsseldorf; P. Fasching, Erlangen-Nürnberg; T. Friedl, Ulm; W. Janni, Ulm; B. Rack, München		65
PO 2.8	Isolation of Viable CTCs from Leukapheresis Product via Parsortix System F. Meier-Stiegen, A. Franken, R. Lampignano, N. Stoecklein, T. Fehm, H. Neubauer, Düsseldorf		66
PO 2.9	BRCA-Mutationsnachweis beim Triple-negativem Mammakarzinom und negativer Familienanamnese T. Kaleta, D. Niederacher, N. Rahner, K. Loosen, T. Fehm, A. Vesper, Düsseldorf		67
PO 2.10	Multi-Genanalyse mit dem TruRisk™-Genpanel beim familiären Brust- und Eierstockkrebs T. Kaleta, D. Niederacher, N. Rahner, B. Cierna, T. Fehm, A. Vesper, Düsseldorf		70
PO 2.11	BRIP1 – Risikogen für erblichen Brustkrebs? N. Weber-Lassalle, B. Blümcke, L. Richters, J. Hauke, E. Hahnen, R. Schmutzler, Köln		72
PO 2.12	Progesterone Receptor Membrane Component 1 is Phosphorylated upon Progestin Stimulation and Interacts with Estrogen Receptor α-Coregulator Prohibitin-2 in Breast Cancer Cells F. Meier-Stiegen, M. Willibald, Duesseldorf; H. Seeger, A. Mueck, Tübingen; T. Fehm, H. Neubauer, Duesseldorf		74
PO 2.13	DETECT V – Analyse der Expression des Estrogen- sowie des HER2-Rezeptors bei zirkulierenden Tumorzellen von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom F. Meier-Stiegen, D. Niederacher, Düsseldorf; W. Janni, Ulm; T. Fehm, Düsseldorf		75
PO 2.14	Therapiealgorithmus und Outcome bei Patienten/-innen mit triple negativen metastasierten Mammakarzinomen am Universitätsklinikum Düsseldorf L. Schneider, C. Deeken, M. Röper, S. Meznaric, T. Fehm, E. Ruckhäberle, Düsseldorf		76

Übersicht

Postersitzung 2 – Oral Poster

		Seite
Freitag • 12. Mai 2017 14:00 – 16:00 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		
Senologie Moderation: Dirk Forner, Köln; Björn-Wieland Lisboa, Duisburg		
PO 2.15	Unerwünschte Ereignisse des mTOR-Inhibitors Everolimus in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Vergleich zwischen einem Kölner Patientinnenkollektiv und der Studie BOLERO-2 <i>C. Hannover, V. Kirn, Köln; S. Krämer, Krefeld; W. Malter, P. Mallmann, Köln</i>	78
PO 2.16	Therapiealgorithmus und Outcome bei Her2 positiv metastasiertem Mammakarzinom in den Jahren 2010 bis 2015 an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf <i>C. Deeken, M. Röper, L.-M. Schneider, S. Mesznicaric, T. Fehm, E. Ruckhäberle, Düsseldorf</i>	80
PO 2.17	Therapiealgorithmus und Outcome bei metastasiertem Mammakarzinom mit Hormonrezeptor-positivem Status an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf in den Jahre 2010-2015 <i>M. Röper, L. Schneider, C. Deeken, S. Meznaric, T. Fehm, E. Ruckhäberle, Düsseldorf</i>	82
PO 2.18	Regulation des Endothelinsystems durch microRNAs in humanen Mammakarzinomzellen <i>E. Nassar, L. Kiesel, M. Götte, Münster</i>	84
PO 2.19	Mammographie zur Diagnostik internistischer Erkrankungen – eine Fallvorstellung <i>L. Paul, W. Malter, B. Krug, V. Kirn, P. Mallmann, Köln</i>	86
PO 2.20	Klinische Aspekte neuroendokriner Mammakarzinome <i>R. Röwer, T. Fehm, Düsseldorf; S. Baldus, Bergisch Gladbach; K. Luczak, S. Otten, M. Neumann, Düsseldorf</i>	88
PO 2.21	Prädiktive BRCA1/2-Gendiagnostik auf der Basis von Gewebeanalysen <i>A. Hübbel, K. Keupp, J. Kirfel, J. Köhler, S. Kröber, P. Nürnberg, Köln</i>	90
PO 2.22	Eine EZH2-Inhibition sensitiviert BRCA1-defiziente Mammakarzinome gegenüber einer Therapie mit dem PI3K-Inhibitor BKM120 <i>J. Puppe, Köln; M. van de Ven, E. van der Burg, U. Boon, O. van Tellingen, P. Bouwman, Amsterdam (NL)</i>	92

Postersitzung 3 – Oral Poster

		Seite
Samstag • 13. Mai 2017 8:00 – 9:30 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		
Allgemeine Gynäkologie Moderation: Jürgen Hucke, Wuppertal; Werner Neuhaus, Köln		
PO 3.1	Gynäkologische Deszensus-Chirurgie bei hochaltrigen Patientinnen: Eine Fall-Kontroll-Studie zu Co-Morbidität und chirurgischen Komplikationen <i>A. Mothes, T. Lehmann, A. Kwetkat, M. Radosa, I. Runnebaum, Jena</i>	94
PO 3.2	Systematische Klassifikation der Elongatio cervicis uteri bei Patientinnen mit Descensus genitalis <i>A. Mothes, H. Mothes, R. Fröber, M. Radosa, I. Runnebaum, Jena</i>	97
PO 3.3	Das TOT zur Behandlung der Dranginkontinenz <i>W. Jäger, S. Ludwig, M. Stumm, P. Mallmann, Köln</i>	99

Übersicht

Postersitzung 3 – Oral Poster

Seite

Samstag • 13. Mai 2017 8:00 – 9:30 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		Allgemeine Gynäkologie Moderation: Jürgen Hucke, Wuppertal; Werner Neuhaus, Köln	
PO 3.4	Rolle der Notch-Signalkaskade in der Endometriose <i>M. Götte, L. Kettler, D. Thavatheesan, M. Hubert, L. Kiesel, B. Greve, Münster</i>		100
PO 3.5	Einfluss der miRNA let-7d auf die epithelial-mesenchymale Transition in der Pathogenese der Endometriose <i>C. Brandhorst, L. Kiesel, B. Greve, M. Götte, Münster</i>		102
PO 3.6	Seminal Plasma (SP) exhibits a high Transforming Growth Factor beta 1 (TGFβ₁)-content and both induce a myofibroblastic metaplasia of endometrial and endometriotic cells in-vitro <i>M. Ibrahim, S. Schäfer, S. Kliesch, L. Kiesel, M. Götte, A. Schüring, Münster</i>		104
PO 3.7	Intravesikale Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A bei OAB – Eine Übersicht aus dem Kontinenzentrum Köln am EVKK <i>E. Vlachou, M. Dambowy, D. Forner, Köln</i>		106
PO 3.8	Die operative Behandlung der Drang- und Mischinkontinenz – Einfluss des Descensus (POP) auf den Behandlungserfolg <i>M. Stumm, S. Ludwig, W. Jäger, P. Mallmann, Köln</i>		108
PO 3.9	Die URGE II Studie – Vergleich der medikamentösen Standardtherapie mit dem operativen Ersatz der Pubourethralligamente nach vorheriger CESA oder VASA zur Behandlung der Dranginkontinenz <i>S. Ludwig, M. Stumm, P. Mallmann, W. Jäger, Köln</i>		110
PO 3.10	Laparoskopische Cervicosakropexie (LACESA) und Vaginosakropexie (LAVASA) zur Behandlung des apikalen Prolapses <i>S. Ludwig, M. Stumm, W. Jäger, Köln; S. Rexhepi, Eichstätt</i>		112
PO 3.11	An unprecedented occult non communicating rudimentary uterus horn treated with laparoscopically excision preserving both tubes. Does necessity for a new categorization of Mullerian malformations exist? Review of the literature. <i>G. Gitas, A. di Liberto, A. K. Ertan, Köln</i>		114
PO 3.12	Die vaginal-laparoskopische Wiederherstellung der Sakrouterinligamente. Eine modifizierte Technik zur Versorgung des Utero-vaginalen Prolapses. <i>S. Muctar, I.-A. Müller-Funogea, Düsseldorf</i>		116
PO 3.13	Wertigkeit der präoperativen rektalen Endosonographie bei Patientinnen mit Endometriose <i>S. Schäfer, T. Vowinkel, K. Taberski, R. Menningen, M. Laukötter, E. Rijcken, Münster</i>		118
PO 3.14	Orale Antidiabetika für die Frau im Klimakterium <i>P.-A. Regidor, München; A.E. Schindler, Essen</i>		120
PO 3.15	Rezidiv der interstitiellen Schwangerschaft – Recurrent Interstitial Pregnancy <i>E. Egger, Bonn</i>		121
PO 3.16	Fortgeschrittenes Endometriumkarzinom Stadium IIIB bei einer 30-jährigen Patientin mit Endometriose und Kinderwunsch <i>P. Meyer-Wilmes, R. Witteler, S.D. Schäfer, L. Kiesel, Münster</i>		123

Übersicht

Postersitzung 4 – Oral Poster

Seite

Samstag • 13. Mai 2017 12:30 – 13:30 Uhr Seminarraum Gebäude 13.55, EG		Geburtshilfe/Pränatalmedizin Moderation: Marketa Vasku, Peter Kozlowski, Düsseldorf	
PO 4.1	Quantifizierung der mechanischen Dyssynchronie mittels Speckle Tracking Echokardiographie bei Feten mit Wachstumsrestriktion und unauffälligen Kontrollen <i>K. Krause, M. Möllers, K. Hammer, M. Falkenberg, W. Klockenbusch, R. Schmitz, Münster</i>		125
PO 4.2	Babyfreundlich kann man nicht verordnen – Erfahrungsbericht aus einer Universitätsklinik <i>K. Oelmeier de Murcia, R. Schmitz, K. Hammer, M. Möllers, W. Klockenbusch, S. Heese, Münster</i>		127
PO 4.3	Vorkommen von MRSA, VRE und 4-MRGN unter schwangeren Zufluchtsuchenden: eine prospektive Fall-Kontroll-Studie <i>K. Oelmeier de Murcia, A. Kosswow, A. Mellmann, Münster; F. Kipp, Berlin; R. Schmitz, M. Möllers, Münster</i>		129
PO 4.4	Thorax-zu-Kopf Quotient und Defektdurchmesser-zu-Kopf Quotient als Outcome Prädiktoren bei Feten mit Giant Omphalozele <i>R. Schmitz, N. Diemon, K. Funke, V. Müller, C. Sauerland, Münster; J. Steinhard, Bad Oeynhausen</i>		131
PO 4.5	Poster: Zufallsbefund einer kompletten Uterustorsion bei geplanter Resectio cesarea in der 40. SSW <i>C. Sachse, Y. Neunherz, M. Dambowy, D. Forner, Köln</i>		133
PO 4.6	Intrauterine Schwangerschaft bei einem Uterus didelphys <i>S. Atak, Y. Neunherz, M. Dambowy, D. Forner, Köln</i>		135
PO 4.7	Notfallmäßige Vorstellung im Kreißsaal- Maternale Sorge oder klare Diagnose? <i>C. Baur, F. Thangarajah, P. Mallmann, V. Kirn, Köln</i>		137
PO 4.8	Idiopathische intrakranielle Hypertension bei einer Patientin mit einem Turner Mosaik der Zelllinie 46,X,i(Xq) <i>N. Holtmann, A. Mondal, M. Südmeyer, B. Leube, M. Hampl, T. Fehm, Düsseldorf</i>		139
PO 4.9	Embolisation der Arteria uterina bei Plazenta increta im Wochenbett <i>E. Leineweber, A. Wetter, S. Brauwers, A. Dettmar, A. Gerling, S. Niesert, Essen</i>		140
PO 4.10	Outcome nach intrafetalen vaskulärer Laserablation broncho-pulmonaler Sequestrationen <i>I. Gottschalk, M. Mallmann, Köln; A. Geipel, U. Gembruch, B. Strizek, Bonn; C. Berg, Köln</i>		142
PO 4.11	Schwere rektale Blutung als seltene Komplikation einer tiefinfiltrierenden Endometriose. Ein Fallbericht <i>H. Aydin, M. Arbrar, P. Hepp, M. Fleisch, Wuppertal</i>		143
PO 4.12	Die Narbenschwangerschaft: eine Rarität mit zunehmender Bedeutung in der Gynäkologie? Ein Fallbericht <i>F. Bode, C. Kokkinou, M. Fleisch, P. Hepp, Wuppertal</i>		145
PO 4.13	Diagnostik, Therapie und Management von schweren Dysplasien in der Schwangerschaft <i>L. Brandi, A. Mondal, T. Fehm, M. Hampl, Düsseldorf</i>		148
PO 4.14	Musikbegleittherapie bei Sectio caesarea und ihre Auswirkungen auf Angst – Ergebnisse der Pilotstudie <i>C. Hagenbeck, N. Schaal, P. Balan, Düsseldorf; O. Wolf, Bochum; T. Fehm, Düsseldorf; P. Hepp, Wuppertal</i>		150



Morbidität, Mortalität und Überlebenszeit bei Patientinnen mit Darmresektion und postoperativer makroskopischer Tumorfreiheit bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

L. Otten¹, T. Hecking¹, T. Ayub¹, T. Höller², W. Kuhn¹, M.-D. Keyver-Paik¹

¹ Universitätsfrauenklinik Bonn, CIO KölnBonn, Bonn

² Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), CIO KölnBonn, Bonn

Bei nicht tumorfrei operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom konnte von unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die perioperative Morbidität bei Durchführung von Darmresektionen erhöht ist, ohne einen Vorteil für das Überleben zu haben. Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluß der Darmresektion auf das Überleben und die perioperative Morbidität und Mortalität in einem Kollektiv von tumorfrei operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu untersuchen, mit der Fragestellung ob, die initiale Tumorlast das Überleben der Patientin beeinflusst.

Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom den FIGO Stadien IIIA-IVA, die zwischen 2002 und 2014 makroskopisch tumorfrei operiert worden waren, (n=127) wurden retrospektiv analysiert. Patientencharakteristika, Operationsdaten, Darmresektionsraten und perioperative Morbidität und Mortalität wurden unter Verwendung des „MSKCC Grading Systems“ statistisch analysiert und das Überleben ausgewertet.

In 62,7% lag ein FIGO IIIC, in 19% ein FIGO IVA Stadium vor (IIIA 5,6 %, IIIB 12,7%). Das mittlere Alter betrug 60,8 Jahre (25,0 – 82,8 Jahre). Bei 50% der Patientinnen wurde eine Darmresektion (3,2% Dünndarm, 41,3% Dickdarm, 4,8% Dünn- und Dickdarm) durchgeführt. Postoperative Komplikationen traten in 69,8% der Fälle auf, hiervon 39,7% MSKCC Grad 3 und 4 (u.a Anastomoseninsuffizienz, Nachblutung). Die Komplikationsrate war nicht signifikant erhöht bei Patientinnen mit Darmresektion ($p=0,159$), eine Patientin verstarb perioperativ. Das OS betrug 51,0 Monate, das PFS 26,5 Monate für Patientinnen mit Darmresektionen gegenüber 47,5 Monaten (OS) und 20,8 Monaten (PFS) ($p=0,484/ p=0,970$) ohne Darmresektionen.

Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Darmresektion haben keine signifikante erhöhte perioperative Morbidität und erreichen bei makroskopischer Tumorfreiheit trotz initial ungünstiger Tumorlast eine vergleichbare Überlebenszeit gegenüber Patientinnen, die keine Darmresektion benötigen. Die postoperative Tumorfreiheit bleibt damit der bestimmende Faktor für das Überleben der Patientin, zur Erreichbarkeit von Tumorfreiheit ist Durchführung die von Darmresektionen sinnvoll.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Perioperative Morbidität, Mortalität und Überlebenszeit bei Patientinnen mit Darmresektion und postoperativer makroskopischer Tumorfreiheit bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom

Otten, L.A.1, Hecking T.1, Ayub T.1, Höller T.2., Kuhn W.1, Keyver-Paik M.-D.1

¹ Universitätsfrauenklinik Bonn, CIO KölnBonn, Bonn, Germany

² Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE), CIO KölnBonn, Bonn, Germany

Fragestellung:

- Bei nicht tumorfrei operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom konnte von unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass die perioperative Morbidität bei Durchführung von Darmresektionen erhöht ist, ohne einen Vorteil für das Überleben zu haben [1].
- Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss der Darmresektion auf das Überleben und die perioperative Morbidität und Mortalität in einem Kollektiv von tumorfrei operierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom zu untersuchen.

[1] Oseledchyk A1, Hunold LE, Mallmann MR, Domrose CM, Abramian A, Debalid M, Kaiser C, Kiefer N, Putensen C, Pantelis D, Fimmers R, Kuhn W, Schäfer N, Keyver-Paik MD. Impact of Extended Primary Surgery on Suboptimally Operable Patients With Advanced Ovarian Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2016 Jun;26(5):873-83. doi: 10.1097/IGC.0000000000000707

PO 1.1

Dr. med. L. Otten



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

retrospektive Analyse von Patientinnen (n=127) mit:

- fortgeschrittenem Ovarialkarzinom
- FIGO Stadien IIIA-IVA
- makroskopisch tumorfrei
- zwischen 2002 und 2014

Die perioperative Morbidität und Mortalität wurden unter Verwendung des „MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) Grading Systems erfasst

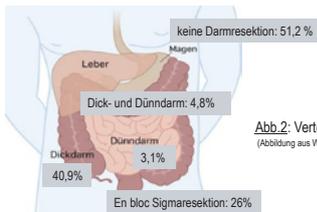


Abb. 2: Verteilung Darmresektionen (Abbildung aus W&B/Unik Mönch)

	n = 127
Mittleres Alter	61,6 Jahre
FIGO-Klassifikation (2009)	
IIIA	7 (5,6%)
IIIB	16 (12,6%)
IIIC	80 (63%)
IVA	24 (19%)
Chemotherapie	
keine	2 (1,6%)
adjuvant	63 (49,6%)
neoadjuvant	62 (48,8%)
Histologie	
serös	115 (91,3%)
andere	12 (8,7%)
ASA	
I	13 (10,2%)
II	80 (63%)
III	33 (26%)
IV	1 (0,8%)
Lymphknotenbefall	
Nx	12 (9,4%)
pN0	67 (37,8%)
pN1	48 (52,7%)

Abb. 1: Patientencharakteristika

	n = 127
MSKCC Grad	
0	38 (29,9%)
1	20 (15,7%)
2	30 (23,6%)
3	27 (21,2%)
4	11 (8,7%)
5	1 (0,8%)

	n = 127
Darmresektion	
keine	65 (51,2%)
Dünndarm	4 (3,1%)
Dickdarm	52 (40,9%)
beides	6 (4,8%)

PO 1.1

Dr. med. L. Otten



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Postoperative Komplikationen in 70,1% der Fälle; hiervon 29,9% MSKCC Grad 3 und 4 (u.a Anastomosensuffizienz (7%), Revisionsoperation (14,2%))
- Komplikationsrate nicht signifikant erhöht bei Patientinnen mit Darmresektion gegenüber Patienten ohne Darmresektion (p=0,159)
- Das OS betrug 51,0 Monate, das PFS 26,5 Monate für Patientinnen mit Darmresektion gegenüber 47,6 Monaten (OS) und 20,9 Monaten (PFS) (p=0,418/ p=0,983) ohne Darmresektion (Abb. 3)

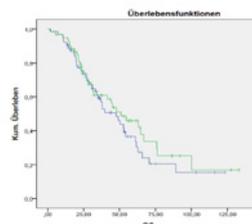
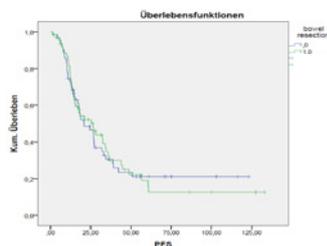


Abb. 3: Kaplan Meier Kurven: unten links PFS, oben rechts OS, mit (grün) und ohne (blau) Darmresektion



Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Keine signifikante erhöhte perioperative Morbidität bei Darmresektionen bei makroskopischer Tumorfreiheit
- Trotz initial ungünstiger Tumorlast vergleichbare Überlebenszeit gegenüber Patientinnen ohne Darmresektion
- Postoperative Tumorfreiheit ist der bestimmende Faktor für das Überleben der Patientin
- Zur Erreichbarkeit von Tumorfreiheit ist die Durchführung von Darmresektionen sinnvoll

PO 1.1

Dr. med. L. Otten



Einsatz von pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei ausgeprägter Knochenmarkskarzinose durch ein Mammakarzinom: ein Fallbericht

P. Junker, J. Puppe, P. Mallmann, M. Wirtz

Uniklinik Köln, Klinik für Frauenheilkunde, Köln

Die Therapie des Mammakarzinoms mit ausgeprägter Knochenmarkskarzinose stellt eine große Herausforderung dar. Insbesondere die oft schwerwiegenden Zytopenien machen die Wahl der richtigen Therapieform schwierig. Im dem folgenden Fall beschreiben wir eine Patientin mit Knochenmarksinfiltration und minimaler Resthämatoopoese, welche unter einer Therapie pegyliertem liposomalen Doxorubicin wiederhergestellt werden konnte.

Die 56-jährige Patientin war 2002 an einem nodal-positiven, triple negativen rechtseitigen Mammakarzinom erkrankt. Es erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit 6 x FEC sowie Radiatio der Lymphabflussweg. 2014 wurden ein kontralaterales Mammakarzinom sowie ein rechtseitiges Rezidiv diagnostiziert. Nach BET und Axilladisektion zeigte sich linksseitig ein HR-positives und HER2/neu-negatives, nodal positives Mammakarzinom. Das Rezidiv rechts war HR- und HER2/neu negativ. Eine Chemotherapie mit Paclitaxel weekly musste nach dem 9. Zyklus auf Grund einer ausgeprägten Polyneuropathie beendet werden. Die Therapie wurde mit 3 Zyklen Carboplatin und Gemcitabine fortgesetzt. Zusätzlich erfolgte eine Radiatio der linken Mamma. Eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen wurde begonnen. Bei laborchemischem Nachweis einer refraktären Thrombopenie wurde die Indikation zur Knochenmarkspunktion gestellt. Im Beckenkammtrepanat zeigten sich ausgedehnte Infiltrate des vorbekannten Mammakarzinoms. Die Resthämatoopoese lag bei nur 3%. Im radiologischen Staging wurden keine weiteren Tumormanifestationen nachgewiesen. Bei bestehenden Thrombopenien auf bis zu $4 \times 10^9/l$ mit ausgedehnten Petechien und zum Teil aktiven Blutungen erhielt die Patientin anfänglich täglich Thrombozytenkonzentrate. Hierunter zeigten sich die Werte nur mäßig stabil. Eine Therapie mit Capecitabine führte zu keiner Verbesserung der Thrombozytopoese. Im Sinne eines letzten Therapieversuchs begannen wir eine Systemtherapie mit 12 Zyklen pegyliertem liposomalen Doxorubicin (20 mg/m^2 KOF) in einem 2-wöchigen Intervall.

Unter laufender Therapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin normalisierten sich die Thrombozyten bis auf $200 \times 10^9/l$. Zusätzlich konnte eine deutliche Verbesserung des Wohlbefindens erreicht werden. Auch die ausgedehnten Petechien waren regredient. Der Tumormarker CA 15-3 zeigte einen Abfall von 157 kU/l auf zuletzt 64 kU/l.

Dieser Fall zeigt die gute Wirksamkeit von pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei einem Mammakarzinom mit ausgeprägter Knochenmarkskarzinose. Auf Grund der geringen Myelosuppression ist pegyliertes liposomales Doxorubicin prädestiniert für die Behandlung einer Knochenmarkskarzinose. Hierdurch kann das Gesamtüberleben und die Lebensqualität gesteigert werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Einsatz von pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei ausgeprägter Knochenmarkskarzinose durch ein Mammakarzinom: ein FallberichtJunker P¹, Puppe J¹, Malter W¹, Abel J¹, Mallmann P¹, Wirtz M¹¹ Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Uniklinik Köln, Kerpener Straße 34, 50931 Köln

Einleitung: Die Therapie des Mammakarzinoms mit ausgeprägter Knochenmarkskarzinose stellt eine große Herausforderung dar. Insbesondere die oft schwerwiegenden Zytopenien machen die Wahl der richtigen Therapieform schwierig. Im dem folgenden Fall beschreiben wir eine Patientin mit Knochenmarksinfiltration und minimaler Resthämatoopoese, welche unter einer Therapie pegyliertem liposomalen Doxorubicin wiederhergestellt werden konnte.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden: Die 56-jährige Patientin war 2002 an einem nodal-positiven, triple negativen rechtsseitigen Mammakarzinom erkrankt. Es erfolgte eine adjuvante Chemotherapie mit 6 x FEC sowie Radiatio der Lymphabflussweg. 2014 wurden ein kontralaterales Mammakarzinom sowie ein rechtseitiges Rezidiv diagnostiziert. Nach BET und Axilladissektion zeigte sich linksseitig ein HR-positives und HER2/neu-negatives, nodal positives Mammakarzinom. Das Rezidiv rechts war HR- und HER2/neu negativ. Eine Chemotherapie mit Paclitaxel weekly musste nach dem 9. Zyklus auf Grund einer ausgeprägten Polyneuropathie beendet werden. Die Therapie wurde mit 3 Zyklen Carboplatin und Gemcitabine fortgesetzt. Zusätzlich erfolgte eine Radiatio der linken Mamma. Eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen wurde begonnen. Bei laborchemischem Nachweis einer refraktären Thrombopenie wurde die Indikation zur Knochenmarkspunktion gestellt. Im Beckenkamm-trepanat zeigten sich ausgedehnte Infiltrate des vorbekannten Mammakarzinoms. Die Resthämatoopoese lag bei nur 3 %. Im radiologischen Staging wurden keine weiteren Tumormanifestationen nachgewiesen. Bei bestehenden Thrombopenien auf bis zu $4 \times 10^9/l$ mit ausgedehnten Petechien und zum Teil aktiven Blutungen erhielt die Patientin anfänglich täglich Thrombozytenkonzentrate. Hierunter zeigten sich die Werte nur mäßig stabil. Eine Therapie mit Capecitabine führte zu keiner Verbesserung der Thrombozytopoese. Im Sinne eines letzten Therapieversuchs begannen wir eine Systemtherapie mit 12 Zyklen pegyliertem liposomalen Doxorubicin ($20 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) in einem 2-wöchigen Intervall.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse: Unter laufender Therapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin normalisierten sich die Thrombozyten bis auf $200 \times 10^9/l$. Zusätzlich konnte eine deutliche Verbesserung des Wohlbefindens erreicht werden. Auch die ausgedehnten Petechien waren regredient. Der Tumormarker CA 15-3 zeigte einen Abfall von 157 kU/l auf zuletzt 64 kU/l.

Diskussion und Schlussfolgerung: Dieser Fall zeigt die gute Wirksamkeit von pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei einem Mammakarzinom mit ausgeprägter Knochenmarkskarzinose. Auf Grund der geringen Myelosuppression ist pegyliertes liposomales Doxorubicin prädestiniert für die Behandlung einer Knochenmarkskarzinose. Hierdurch kann das Gesamtüberleben und die Lebensqualität gesteigert werden.

Die Rolle des Heparansulfat-Proteoglykans Syndecan-1 bei der Strahlenresistenz des Mammakarzinoms

T. Rottke¹, C. Oberschelp¹, B. Greve², M. Götte¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster,

² Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie- Strahlenbiologie, Universitätsklinikum Münster

Syndecan-1 ist ein Transmembran-Proteoglykan, welches neben der Sequestrierung von bioaktiven Molekülen v.a. eine wichtige Rolle als Co-Rezeptor spielt. Von den 4 bekannten humanen Syndecanen, wird Syndecan-1 während der embryonalen Entwicklung am frühesten exprimiert, und seine Expression ist streng reguliert. Es konnte gezeigt werden, dass Syndecan-1 bei vielen Prozessen eine Rolle spielt: bei der Regulation der Zellmigration, Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen, Wachstumsfaktoren, Chemokin- und Integrin-Aktivität und Regulation der Proteaseaktivität. Dies zeigt sich bei Expressionsänderungen von Syndecan-1 unter pathologischen Bedingungen, wie Wundheilung, pathologische Angiogenese und bei malignen Erkrankungen. Ziel dieser in vitro-Studie war die Untersuchung des Einflusses eines Syndecan-1-Knockdowns auf die Strahlenresistenz von Mammakarzinomzellen.

MCF-7 und MDA-MB-468-Zellen wurden transient mit Kontroll- oder Syndecan-1-spezifischer siRNA transfiziert. Anschließend wurden die Zellen mit 2-4 Gy bestrahlt. Mithilfe einer Transkriptom-weiten Expressionsanalyse wurde zahlreiche Kandidatengene, die für die Resistenz verantwortlich sein könnten, identifiziert. Die vielversprechendsten Kandidatengene wurden mittels qPCR untersucht, sowie das Genprodukt in vitro funktionell charakterisiert, u.a. mit BrdU-Assay und FACS-Analyse.

Durch den Syndecan-1-Knockdown zeigen sich Unterschiede beim Zellzyklus und bei der Zellproliferation sowie bei der Expression von entsprechenden Genen, wie z.B. TenascinC, Endothelin 1 und Cyclin A1. Durch das BrdU-Assay wurde in Syndecan-1-defizienten MDA-MB-468-Zellen eine erhöhte Proliferationsrate nach Bestrahlung nachgewiesen. Der Zellzyklus nach Transfektion und Bestrahlung ist zugunsten der G2 und zulasten der G1-Phase verändert.

Die Strahlenresistenz der Mammakarzinomzellen wird durch den Syndecan-1-Knockdown erhöht. Mithilfe der identifizierten Kandidatengene kann nun der molekulare Wirkmechanismus besser eingeschätzt werden. In weiteren Untersuchungen sollen involvierte Signalwege identifiziert werden, um ein pharmakologisches Eingreifen zu ermöglichen, um damit in Zukunft die Strahlentherapie des Mammakarzinoms optimieren zu können.



213. Tagung der NWGGG

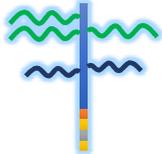
12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren: Rolle des Heparansulfat- Proteoglykans Syndecan-1 bei der Strahlenresistenz des Mammakarzinoms

Theresa Viktoria Rottke¹, Christof Oberschelp¹, Prof. Dr. Burkhard Greve², Prof. Dr. Martin Götte¹

¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, Domagkstrasse 11, 48149 Münster; ²Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie- Strahlenbiologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster
Kontakt: Prof. Dr. Martin Götte, mgotte@uni-muenster.de, Tel.: 0251-83-56117

Einleitung:



Syndecan-1
Transmembran-Proteoglykan

- Regulation d. Zellmigration
- Zell-Zell-/Zell-Matrix-Interaktionen
- Wachstumsfaktoren
- Chemokin- Integrin-Aktivität
- Regulation d. Proteaseaktivität

Ziel der in vitro-Studie:

Syndecan-Knockdown
↓
Einfluss auf Strahlenresistenz von Mammakarzinomzellen



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:



Transfektion mit siRNA
Syndecan-1 Knockdown



Bestrahlung mit 2/4 Gy

Zellproliferation

PCRs

- Zielgene:
•Cyclin A1 (CCNA1)
•Cyclin B1 (CCNB1)
•Cyclin-dependent Kinase 6 (CDK6)

Funktionelles Assay:
BrdU

Reparaturprozesse in Verbindung mit Strahlung

PCRs

- Zielgene:
•Exonuclease 1 (EXO1)
•cAMP response element-binding protein (CREB-1)
•postmeiotic segregation increased 1 (PMS1)

Funktionelles Assay:
γH2AX

Zellmotilität

PCRs

- Zielgene:
•Tenascin C

Funktionelles Assay:
Motilitätsanalyse mit digital-holographischer Mikroskopie

Signalprozesse in Verbindung mit Strahlung

PCRs

- Zielgene:
•EDN1 Endothelin 1

Zellzyklus

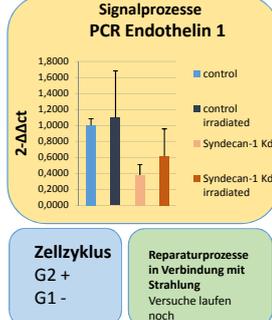
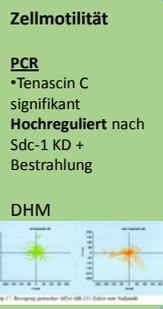
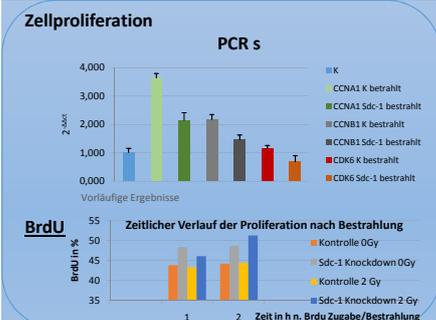
Funktionelles Assay:
DAPI-DNA-Färbung



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Syndecan-1-Knockdownzellen nach Bestrahlung zeigen
- gesteigerte Zellproliferation
 - gesteigerte Zellmotilität
 - veränderten Zellzyklus
 - veränderte Signalprozesse

Mithilfe der Zielgene sollen Signalwege identifiziert werden, um medikamentös eingreifen zu können
→ **Optimierung der Strahlentherapie des Mammakarzinoms**

Etablierung eines subkutanen Xenograft-Mausmodells mit primären Ovarialkarzinomzellen

T. H. Ayub¹, D. Nettersheim¹, M.-D. Keyver-Paik¹, E. Egger¹, W. Kuhn¹, K. Kübler²

¹ Uniklinik Bonn, Bonn,

² Uniklinik Bonn, Frauenklinik Bonn, Centrum für integrierte Onkologie, Broad Institute of MIT and Harvard, Harvard Medical School, Boston, USA

Das Ovarialkarzinom ist aufgrund seiner diagnostischen und therapeutischen Limitationen das prognostisch ungünstigste gynäkologische Malignom. Daher sind neue Behandlungsansätze wünschenswert. Zu deren präklinischer Evaluation werden Mausmodelle verwendet. In dieser Arbeit haben wir ein subkutanes Xenograft-Mausmodell mit primären Ovarialkarzinomzellen etabliert.

Primäre Ovarialkarzinomzellen wurden aus Aszites von unbehandelten Patientinnen mit high-grade serös-papillärem Ovarialkarzinom gewonnen und in vitro propagiert. Es wurden 5×10^5 Zellen subkutan in die Flanke von CD-1 (Nu/Nu) Mäuse injiziert. Als Kontrolle wurden Mesothelzellen, die aus dem jeweilig selben Aszites gewonnen und in vitro propagiert worden waren, verwendet. Das Tumorstadium wurde in 2- bis 3-tägigen Abständen gemessen. Bei Erreichen eines Tumordurchmessers von 500 mm^3 erfolgte die Tumorexplantation. Die Tumorstadien wurden immunhistochemisch mit den monoklonalen Antikörpern gegen Ca12-5-, FR α -, Ber-EP4- und Calretinin gefärbt, sowie durchflusszytometrisch auf die Expression von Ca12-5 und FR α untersucht.

Alle Mäuse, denen Ovarialkarzinomzellen injiziert worden waren, entwickelten einen Tumor mit einem kontinuierlichen und aggressiven Wachstum. Mäuse, denen nur Mesothelzellen injiziert worden waren, blieben tumorfrei. Die explantierten Tumore zeigten immunhistochemisch eine positive Reaktion für Ca12-5, FR α und Ber-EP4 und durchflusszytometrisch eine hohe Ca12-5- und FR α -Expression. Dieser Phänotyp entspricht den in vitro propagierten primären Ovarialkarzinomzellen.

Diese Arbeit zeigt, dass im Vergleich zu patient-derived xenograft- (PDX) Mausmodellen, bei denen frisch präparierte Tumore ohne in vitro Verarbeitungsschritte in Mäuse injiziert werden, primäre Ovarialkarzinomzellen auch nach in vitro Kultur in immundefizienten Mäusen wachsen und hierbei denselben Phänotyp behalten. Unser subkutanes Xenograft-Mausmodell bildet somit die Basis für die Evaluation zukünftiger Behandlungsansätze beim Ovarialkarzinom.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Etablierung eines subkutanen Xenograft-Mausmodells mit primären Ovarialkarzinomzellen

T. H. Ayub^{1,2}, D. Nettersheim³, M.-D. Keyver-Paik¹, H. Schorle³, W. Kuhn¹, W. Barchet² und K. Kübler^{1,2,4,5,6}

¹Universitätsfrauenklinik, Centrum für integrierte Onkologie, Universität Bonn

²Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Centrum für integrierte Onkologie, Universität Bonn

³Institut für Pathologie, Centrum für integrierte Onkologie, Universität Bonn

⁴Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA

⁵Cancer Center and Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

⁶Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Einleitung:

Das Ovarialkarzinom ist aufgrund seiner diagnostischen und therapeutischen Limitationen das prognostisch ungünstigste gynäkologische Malignom. Daher sind neue Behandlungsansätze wünschenswert. Zu deren präklinischer Evaluation werden Mausmodelle verwendet. In dieser Arbeit haben wir ein subkutanes Xenograft-Mausmodell mit primären Ovarialkarzinomzellen etabliert.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Primäre Ovarialkarzinomzellen wurden aus Aszites von unbehandelten Patientinnen mit *high-grade* serös-papillärem Ovarialkarzinom gewonnen und *in vitro* propagiert. Es wurden 5×10^5 Zellen subkutan in die Flanke von CD-1 (Nu/Nu) Mäuse injiziert. Als Kontrolle wurden Mesothelzellen, die aus dem jeweilig selben Aszites gewonnen und *in vitro* propagiert worden waren, verwendet. Das Tumorwachstum wurde in 2 bis 3-tägigen Abständen gemessen. Bei Erreichen eines Tumordurchmessers von 500 mm³ erfolgte die Tumorexplantation. Die Tumorproben wurden immunhistochemisch mit den monoklonalen Antikörpern gegen Ca12-5-, FR α -, Ber-EP4- und Calretinin gefärbt, sowie durchflusszytometrisch auf die Expression von Ca12-5 und FR α untersucht.

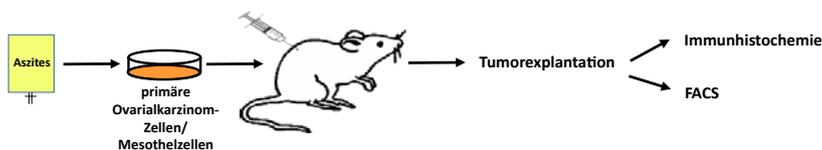


Abb. 1: Übersichtliche Darstellung des Versuchsaufbaus



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Alle Mäuse, denen Ovarialkarzinomzellen injiziert worden waren, entwickelten einen Tumor mit einem kontinuierlichen und aggressiven Wachstum. Mäuse, denen nur Mesothelzellen injiziert worden waren, blieben tumorfrei. Die explantierten Tumore zeigten immunhistochemisch eine positive Reaktion für Ca12-5, FR α und Ber-EP4 und durchflusszytometrisch eine hohe Ca12-5- und FR α -Expression. Dieser Phänotyp entspricht den *in vitro* propagierten primären Ovarialkarzinomzellen.

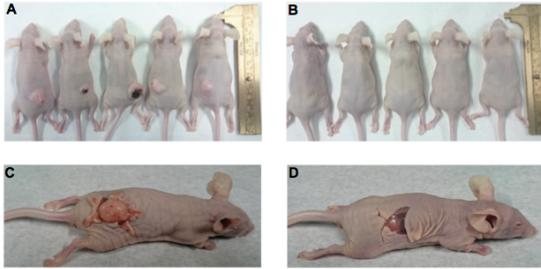


Abb. 2: A: Mäuse mit Tumoren, B: Mäuse, denen Mesothelzellen injiziert wurden, C: Maus vor Tumorexplantation, D: Mesothelmaus ohne Tumor

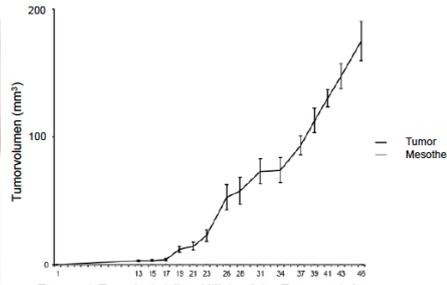


Abb. 3: Tumorwachstum



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

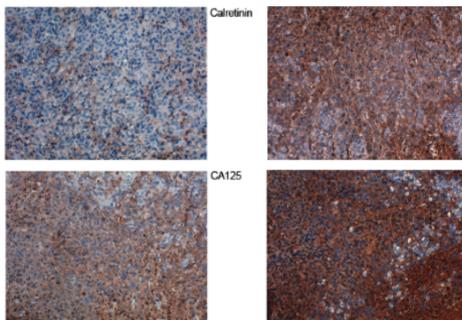


Abb. 4: Immunhistochemische Färbungen

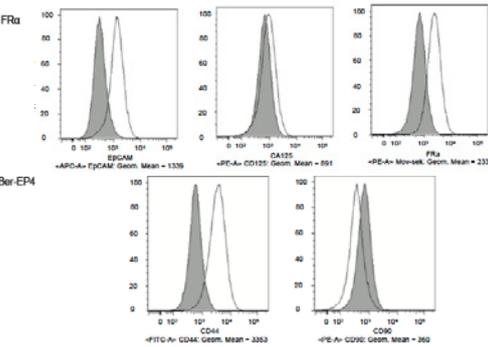


Abb. 5: Durchflusszytometrische Analysen

Diskussion und Schlussfolgerung:

Diese Arbeit zeigt, dass im Vergleich zu patient-derived xenograft- (PDX) Mausmodellen, bei denen frisch präparierte Tumore ohne *in vitro* Verarbeitungsschritte in Mäuse injiziert werden, primäre Ovarialkarzinomzellen auch nach *in vitro* Kultur in immundefizienten Mäusen wachsen und hierbei denselben Phänotyp behalten. Unser subkutan Xenograft-Mausmodell bildet somit die Basis für die Evaluation zukünftiger Behandlungsansätze beim Ovarialkarzinom.

Thalidomide and lenalidomide for recurrent ovarian cancer: A systematic review of the literature

C. Tempfer, B. Schultheis, Z. Hilal, A. Dogan, G. Rezniczek

Ruhr-Universität Bochum, Herne

The safety and efficacy of thalidomide and lenalidomide, immunomodulatory drugs with anti-angiogenic properties, in women with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer was assessed.

A systematic review of the literature was conducted in which MEDLINE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched using terms related to thalidomide, lenalidomide, and recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. We reviewed published English language case reports, trials and studies that described the safety and efficacy of thalidomide or lenalidomide alone or in combination with other drugs.

Sixteen clinical studies with 394 patients treated with thalidomide (n=188), lenalidomide (n=77), and 129 controls were identified, including 5 case reports (n=6), 3 case series (n=45), 2 phase I trials (n=27), 4 phase II trials (n=109), and 2 randomized phase III trials (n=207). In a pooled analysis of thalidomide tested as a single drug, the overall response rate was 43% (43/99) with a mean time to progression of 5.6 months. In a phase III trial, the combination of thalidomide and topotecan significantly increased the overall response rate compared to topotecan alone (14/30 [47%] vs. 8/39 [21%]). In another phase III trial of women with asymptomatic biochemical recurrence, thalidomide was not more effective than tamoxifen. Lenalidomide was investigated in 3 phase I trials and in one phase II trial with an overall response rate of 52% (34/65) and a mean time to progression of 4.6 months. Systemic toxicity of both drugs was noted in up to 77% of patients with pneumonitis/pneumonia, fatigue, neuropathy, and venous thromboembolism cited as the most common side effects.

Thalidomide and lenalidomide are active in recurrent ovarian cancer. Thalidomide has synergistic effects with topotecan. The toxicity of both drugs is considerable. More data are available for thalidomide than for lenalidomide.

Concentrations of cisplatin and doxorubicin in ascites and peritoneum before and after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal carcinomatosis

C. Tempfer, Z. Hilal, A. Dogan, C. Cetin, G. Rezniczek

Ruhr-Universität Bochum, Herne

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is a new means of delivering chemotherapy into the abdomen of patients with peritoneal carcinomatosis (PC). The amount of drug uptake in ascites and peritoneum after PIPAC is unknown.

Retrospective cohort study comparing the concentrations of cisplatin and doxorubicin in ascites and peritoneum before and after PIPAC. Peritoneal tumor samples were assessed for histological tumor regression.

59 PIPAC procedures were performed in 32 women with PC. Concentrations of doxorubicin and cisplatin in ascites significantly increased after PIPAC (50 [50-50] vs 8550 [5700-12040] ng/ml; $p < 0.001$ and 80 [80-80] vs 2500 [16590-33230] ng/ml; $p < 0.001$, respectively). Concentrations of doxorubicin and cisplatin in peritoneal tissue also significantly increased after PIPAC (75 [75-75] vs 95 [75-315] ng/g; $p < 0.001$, and 2400 [2400-2400] vs 2400 [2400-4530] ng/g; $p < 0.001$, respectively). On an individual patient level, a significant uptake (>2-fold) of doxorubicin and cisplatin in peritoneum and ascites was observed in 57/59 (97%) and 58/59 (98%) and 23/59 (39%) and 13/59 (22%) of cases, respectively. Uptake of cisplatin and doxorubicin were significantly correlated (Spearman correlation coefficient: 0.33; $p = 0.011$). After repeated PIPACs, doxorubicin uptake increased in peritoneal tumor tissue ($p = 0.008$).

PIPAC leads to a significant chemotherapy uptake in both ascites and peritoneum, suggesting a bimodal cytotoxic effect of PIPAC via direct tissue uptake into peritoneal tumor nodules and via ascites. Consecutive PIPAC applications lead to peritoneal accumulation of doxorubicin, suggesting a cumulative cytotoxic effect of doxorubicin after repeated PIPACs.

Cachexia, anorexia, and nutritional status in women with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis: a cohort study

Z. Hilal, G. Rezniczek, A. Dogan, C. Tempfer

Ruhr-Universität Bochum, Herne

Little is known about the nutritional status of women with peritoneal carcinomatosis (PC). In the present study, we describe the nutritional status of women with PC from recurrent ovarian, fallopian, or primary peritoneal cancer and we assess longitudinal variations of nutritional parameters during palliative chemotherapy.

Retrospective cohort study with nutritional assessment at baseline (i.e., before the start of palliative chemotherapy) and during 1 to 11 cycles of palliative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin. Nutritional status assessment included body mass index (BMI), bioelectrical impedance analysis (BIA) with body fat, visceral fat, muscle mass, and resting metabolism (RM), caliper body fat, arm circumference, leg circumference, and blood chemistry including albumin, total protein, transferrin, iron, and c-reactive protein (CRP). The presence/absence of cachexia-anorexia syndrome (CAS) was recorded.

84 patients with PC from ovarian cancer (n=77), fallopian tube cancer (n=2), and primary peritoneal cancer (n=5) were included. Nineteen/84 (23%) patients had CAS at baseline. At baseline, RM (1432±172 kcal/day) and CRP (4.3±6.8 mg/dl; ref: <0.5) were increased above normal limits, whereas total body fat mass (35.6±8.5%), visceral fat level (7.5±3.2), skeletal muscle mass (27.2±4.6%), caliper body fat (35.7±6.3%), upper arm circumference (27.9±4.6 cm), lower leg circumference (35.1±3.9 cm), and serum parameters (albumin (3.5±0.7 g/dl; ref: 3.5-5.2), total protein (6.3±0.9 g/dl; ref: 6.6-8.6), transferrin (202±60 mg/dl; ref: 200-360), and iron (50±29 µg/dl; ref: 37-145)), were below normal limits. Deterioration of CAS as compared with stabilization/improvement during chemotherapy was observed in 9/55 (16.4%) and 46/55 (83.6%) patients with follow-up data, respectively. Univariate and multivariate analyses did not identify any of the parameters body fat mass, visceral fat level, skeletal muscle mass, caliper body fat, weight, BMI, ascites, Karnofsky index, RM and CRP (measured at baseline), or presence of CAS as predictors of CAS deterioration.

Patients with PC from recurrent gynecologic malignancies have a severe nutrition deficit. CAS is frequent in these patients and can be stabilized during palliative chemotherapy.

Loop versus straight wire excision of the transformation zone in women with cervical dysplasia: a randomized trial

Z. Hilal¹, F. Alici¹, A. Dogan¹, N. El-Fizazi¹, J. Treustedt², C. Tempfer¹

¹ Ruhr-Universität Bochum, Herne,

² University of Witten-Herdecke, Witten

Two conization techniques, large loop excision of the transformation zone (LLETZ) and straight wire excision of the transformation zone (SWETZ) were compared in women with cervical dysplasia.

In a prospective, randomized trial, we compared LLETZ and SWETZ in women undergoing surgical treatment of cervical dysplasia in a 1:1 ratio. The primary endpoint was resection margin status (RMS), secondary endpoints were fragmentation of the surgical specimen, resection volume (RV), operation time (OT), time to complete hemostasis (TCH), blood loss, intra- and postoperative complications, surgeon's preference, and patient's postoperative pain, estimated by an 11-level visual analogue scale (nVAS11) and a 5-level pictogram (gVAS5).

172 women were randomized. No difference in the primary outcome, RMS, was observed between LLETZ and SWETZ (involved margins: 12/91 [13%] vs. 7/81 [9%], respectively; $p=0.4$). However, fragmentation rate (1 vs. >1 fragment: 85 [93%] and 6 [7%] for LLETZ vs. 63 [78%] and 18 [22%] for SWETZ; $p=0.004$) and surgeon preference (nVAS11: 1 [0 – 2] vs. 3 [1 – 7]; $p<0.001$) favored LLETZ. Postoperative pain, however, was lower after SWETZ (nVAS11: 1 [0 – 3] vs. 0 [0 – 2]; $p=0.02$). The secondary outcome parameters RV, OT, TCH, blood loss, intraoperative and postoperative complications were not different between the study groups. In a multivariate analysis, age, body mass index, and parity did not affect the primary and secondary outcome parameters.

LLETZ and SWETZ are equally safe and effective, but specimen fragmentation and surgeon preference favor loop excision.

Die prognostische Bedeutung von PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva

T. Hecking¹, T. Thiesler², M.-D. Keyver-Paik², W. Kuhn¹, G. Kristiansen², K. Kübler¹

¹ Universitätsfrauenklinik Bonn, Bonn,

² Universitätsklinikum Bonn, Bonn

In frühen Stadien des Vulvakarzinoms besitzt die aktuelle Standardtherapie hohe Heilungsraten. Die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidierten Vulvakarzinoms bleibt jedoch weiterhin eine klinische Herausforderung und neue therapeutische Ansätze werden daher dringend benötigt. Zielgerichtete Therapien mit Wirkung auf immune checkpoints, wie den programmed death-ligand 1 (PD-L1), haben bereits bei vielen unterschiedlichen Tumorentitäten aussichtsvolle therapeutische Ergebnisse gezeigt. Darüber hinaus scheint die Expression von PD-L1 ein wichtiger Biomarker für die Prognose von malignen Erkrankungen zu sein. Bisher liegen noch keine Daten zur Expression von PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva vor.

Nach Validierung des monoklonalen PD-L1 Antikörpers führten wir eine immunhistochemische Analyse der tumoralen PD-L1 Expression an einem Kollektiv von 126 Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva durch. Die Ergebnisse wurden mit klinischen und immunologischen Parametern sowie dem Outcome korreliert.

Wir konnten in unserem Kollektiv darstellen, dass PD-L1 von Vulvakarzinomzellen exprimiert wird. Darüber hinaus war eine hohe Expression von PD-L1 mit einem kürzeren rezidivfreien ($p < 0,002$) und Gesamtüberleben ($p < 0,045$) korreliert. Das mediane Gesamtüberleben bei hoher PDL-1 Expression betrug 30,28 Monate und bei niedriger bzw. fehlender Expression 128,55 Monate (Medianes Follow-up 70,42 Monate).

Unsere Daten lassen vermuten, dass PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva eine prognostische Rolle spielt. Eine zielgerichtete Therapie gegen den PD-L1 Rezeptor erscheint daher zukünftig auch beim Vulvakarzinom sinnvoll.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die prognostische Bedeutung von PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva

Thomas Hecking^{a*}, Thore Thiesler^{b*}, Cynthia Schiller^b, Jean-Marc Lunkenheimer^b, Tiyasha H. Ayub^a, Andrea Rohr^a, Mignon-Denise Keyver-Paik^a, Rolf Fimmers^c, Jutta Kirfel^b, Walther Kuhn^a, Glen Kristiansen^{b*}, Kirsten Kübler^{a,b,d*}

*these authors contributed equally to this work.

^aZentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Center for Integrated Oncology, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53127 Bonn; ^bInstitut für Pathologie, Center for Integrated Oncology, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53127 Bonn; ^cInstitut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, Center for Integrated Oncology, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53127 Bonn; ^dBroad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, 415 Mai Street, Cambridge, MA 02142, USA;

^eDepartment of Pathology and Cancer Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA

Einleitung:

In frühen Stadien des Vulvakarzinoms besitzt die aktuelle Standardtherapie hohe Heilungsraten. Die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidierten Vulvakarzinoms bleibt jedoch weiterhin eine klinische Herausforderung und neue therapeutische Ansätze werden daher dringend benötigt. Zielgerichtete Therapien mit Wirkung auf immunne checkpoints, wie den programmed death-ligand 1 (PD-L1), haben bereits bei vielen unterschiedlichen Tumorentitäten aussichtsreiche therapeutische Ergebnisse gezeigt. Darüber hinaus scheint die Expression von PD-L1 ein wichtiger Biomarker für die Prognose von malignen Erkrankungen zu sein. Bisher liegen noch keine Daten zur Expression von PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva vor.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

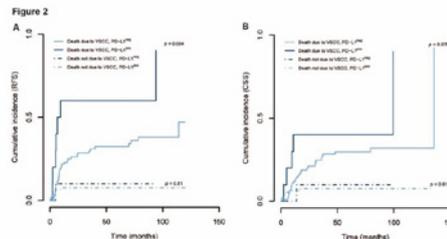
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Nach Validierung des monoklonalen PD-L1 Antikörpers führten wir eine immunhistochemische Analyse der tumoralen PD-L1 Expression an einem Kollektiv von 126 Patientinnen mit primärem Plattenepithelkarzinom der Vulva durch. Die Ergebnisse wurden mit klinischen und immunologischen Parametern sowie dem Outcome korreliert.

Ergebnisse:

Wir konnten in unserem Kollektiv darstellen, dass PD-L1 von Vulvakarzinomzellen exprimiert wird. Darüber hinaus war eine hohe Expression von PD-L1 mit einem kürzeren rezidivfreien ($p < 0,004$), jedoch nicht mit dem Gesamtüberleben ($p < 0,078$) korreliert. Das mediane Gesamtüberleben bei hoher PD-L1 Expression betrug 30,28 Monate und bei niedriger bzw. fehlender Expression 128,55 Monate (Medianes Follow-up 70,42 Monate).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

PD-L1 Expression korreliert nicht mit klinisch-pathologischen Parametern

Variable (number of patients evaluated)	PD-L1 expression		p-value
	Positive	Negative	
Tumor stage (89)	High 2 14	Low 8 75	0.68
Depth of stromal invasion (87)	> 1mm 4 32	≤ 1mm 1 50	0.16
Lymph node involvement (71)	Present 4 27	Absent 3 37	0.89
Metastasis (98)	Present 1 47	Absent 9 85	0.42
Tumor grade (102)	High 9 31	Low 1 11	1.00
Lymphovascular space invasion (88)	Present 0 8	Absent 10 70	0.59
Haemangioinvasion (88)	Present 0 6	Absent 10 72	1.00

PD-L1 Expression korreliert mit negativem HPV-Status

Variable (number of patients evaluated)	PD-L1 expression		p-value
	Positive	Negative	
Ki-67 immunoreactivity (85)	High 3 26	Low 6 50	1.00
p53 immunoreactivity (90)	Positive 4 17	Negative 6 63	0.23
p16 ^{INK4} immunoreactivity (94)	Positive 0 30	Negative 10 54	0.028
HPV high risk (100)	Present 0 31	Absent 10 59	0.029

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Unsere Daten lassen vermuten, dass PD-L1 beim Plattenepithelkarzinom der Vulva eine prognostische Rolle spielt. Eine zielgerichtete Therapie gegen den PD-L1 Rezeptor erscheint daher zukünftig auch beim Vulvakarzinom sinnvoll.



Der Einfluss der peritumoralen Lymphgefäßdichte auf das Tumorstadium und Outcome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom

M. Kremer-Maas¹, K. Kübler², B. Markiefka¹, V. Kirn¹, C. Fridrich³, P. Mallmann¹

¹ Uniklinik Köln, Köln,

² Uniklinik Bonn, Bonn,

³ Heilig-Geist-Krankenhaus, Köln

Das Endometriumkarzinom ist die häufigste gynäkologische Tumorerkrankung. Generell hat es eine günstige Prognose, da es durch das Vorkommen von Frühsymptomen häufig in prognostischen günstigen Tumorstadien diagnostiziert wird. Bezogen auf die Prognose und den weiteren Krankheitsverlauf spielt aber vor allem die lymphogene Metastasierung eine entscheidende Rolle und etwa 25% aller Patientinnen erleiden ein Lokal- oder Fernrezidiv. Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der peritumoralen Lymphgefäßdichte auf das Tumorstadium und das Outcome der Patientinnen zu untersuchen.

Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die zwischen 1995-2014 aufgrund eines Endometriumkarzinoms an den Uniklinika Köln und Bonn behandelt wurden. Notwendiges Einschlusskriterium war eine stattgehabte Operation mit Hysterektomie, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie. Klinische Daten wurden aus den Krankenakten erhoben. Zur Ermittlung der Lymphgefäßdichte wurden pro Fall 10 Gesichtsfelder in 400facher Vergrößerung ausgezählt. Die Lymphgefäßdichte der einzelnen Patientinnen wurde mithilfe des Mittelwert aus der Anzahl der einzelnen Gesichtsfelder errechnet. Anhand aller vorhandenen Ergebnisse der einzelnen Patientinnen wurde dann erneut der Median aller Fälle als Cut off für die Einteilung bezüglich einer niedrigen und einer hohen Lymphgefäßdichte verwendet.

Insgesamt konnten 81 Fälle in die endgültige Auswertung eingebracht werden, wobei in 10 Fällen kein Überlebensstatus erhoben werden konnte. Bezogen auf das Überleben im Gesamtkollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied für Fälle mit niedriger vs. hoher Lymphgefäßdichte: Patientinnen mit einer hohen Lymphgefäßdichte zeigten ein signifikant besseres Überleben ($p=0,019$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Lymphgefäßdichte zwischen jungen (<70 J) und alten Patientinnen (>70 J): die jungen Patientinnen zeigen mehrheitlich eine hohe Lymphgefäßdichte, die alten Patientinnen eine niedrige ($p=0,015$). Ebenfalls hoch signifikant mit dem Outcome assoziiert zeigte sich in unserem Kollektiv das FIGO-Stadium und der Befall des Peritoneums ($p<0,001$). Keine Korrelation ergab sich mit dem FIGO-Stadium, dem Befall der Adnexe, der zervikalen oder myometranen Infiltration oder dem histologischen Subtyp.

Die peritumorale Lymphgefäßdichte hat sich in unserem Kollektiv als unabhängiger prognostischer Marker erwiesen und sollte daher in die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie mit einbezogen werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Der Einfluss der peritumoralen Lymphgefäßdichte auf das Tumorstadium und Outcome von Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Marion Kremer-Maas, Claudius Fridrich, Birgid Markiefka, Kirsten Kübler, Verena Kirn, Peter Mallmann

Einleitung:

Das Endometriumkarzinom ist die zweithäufigste gynäkologische Tumorerkrankung. Generell hat es eine günstige Prognose, da es durch das Vorkommen von Frühsymptomen häufig in prognostischen günstigen Tumorstadien diagnostiziert wird. Bezogen auf die Prognose und den weiteren Krankheitsverlauf spielt aber vor allem die lymphogene Metastasierung eine entscheidende Rolle. Etwa 25% aller Patientinnen erleiden ein Lokal- oder Fernrezidiv. Ziel der Arbeit war es, den Einfluss der peritumoralen Lymphgefäßdichte auf das Tumorstadium und das Outcome der Patientinnen zu untersuchen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

FIGO-Stadium	Anzahl der Patientinnen	Anzahl in Prozent
I	53	65,4 %
II	15	18,5 %
III	6	7,4 %
IV	5	6,1 %
unbekannt	2	2,6 %
Gesamt	81	100 %

Tabelle 4: Kohorte: Verteilung in der FIGO-Klassifikation

- **Einschlusskriterien:** stattgehabte Operation mit Hysterektomie, pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie.
- Zusätzliche Daten wurden aus den Krankenakten erhoben (TNM, Follow-up, Rezidiv).
- **Ermittlung der Lymphgefäßdichte:** Selektion der histologischen Schnitte (beste Darstellung des Tumorrandbereiches)
- **Auswertung:** Pro Fall wurden 10 Gesichtsfelder (sog. „Hot Spots“) in 400facher Vergrößerung ausgezählt. Die Lymphgefäßdichte der einzelnen Patientinnen wurde mithilfe des Mittelwert aus der Anzahl der einzelnen Gesichtsfelder errechnet. Anhand aller vorhandenen Ergebnisse der einzelnen Patientinnen wurde dann erneut der Median aller Fälle als Cut off für die Einteilung bezüglich einer niedrigen und einer hohen Lymphgefäßdichte verwendet (> 1,9 = hohe LG-Dichte, <1,9 =niedrige LG-Dichte)



213. Tagung der NWGGG
Ergebnisse:

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Variable	Kategorie	Lymphknotenstatus		p ¹	Outcome		p ¹
		positiv	negativ		verstorbenen	lebt	
FIGO-Stadium	I	5	47	<0,001	7	41	< 0,001
	II	1	14		1	14	
	III	3	1		1	2	
	IV	2	0		2	0	
Lymphgefäßdichte	niedrig	4	34	0,304	11	26	0,019
	hoch	7	30		2	32	
befallenes Peritoneum	ja	4	1	<0,001	5	1	<0,001
	nein	7	63		8	57	
Variable	Kategorie	Lymphgefäßdichte		p ¹			
Alter	30-69 Jahre	niedrig		0,015			
	>=70 Jahre	15	23				
befallenes Peritoneum	ja	hoch		0,035			
	nein	29	14				
		8	1				
		36	36				

Tabelle 8: Baselinetablelle, p1-Werte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson berechnet

Diskussion und Schlussfolgerungen:
Die peritumorale Lymphgefäßdichte hat sich in unserem Kollektiv als unabhängiger prognostischer Marker erwiesen und scheint ein höheres prognostisches Potential als der Lymphknotenstatus zu besitzen.

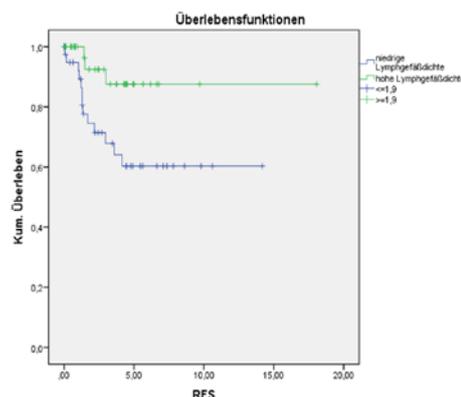


Abbildung 1: Rezidivfreies Überleben anhand hoher und niedriger Lymphgefäßdichte



Die Rolle von ECM-1 in Präneoplasien der vorderen Kommissur

F. Mathar¹, M. Hampl¹, U. Hengge², S. Baldus³, T. Fehm¹

¹ Frauenklinik Uni Düsseldorf, Düsseldorf,

² Hautzentrum Düsseldorf, Düsseldorf,

³ Institut für Pathologie, Zytopathologie und Molekularpathologie, Bergisch-Gladbach

Zielsetzung:

Die Inzidenz präinvasiver und invasiver Läsionen der vorderen Vulva-Kommissur hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Zunehmend werden kleine erosive Läsionen zwischen Klitoris und Urethra mit bislang unklarer Genese diagnostiziert. Die Läsionen gleichen klinisch oft einer lichenoiden Veränderung und weniger einer HPV-induzierten Läsion. Daten aus der UFK Düsseldorf von Karzinomen der vorderen Kommissur zeigen, dass in nur ca. 30 % der Tumoren eine HPV-Infektion ursächlich eine Rolle spielt (Reuschenbach et al., 2013). Aus diesen Ergebnissen leiteten wir die Theorie ab, dass histologische oder immunhistochemische Zeichen eines Lichen sclerosus in diesen Veränderungen nachweisbar sein könnten.

Material und Methoden:

Wir analysierten 35 VIN-3 der vorderen Kommissur mittels Expression von HPV-DNA und mittels immunhistochemischer Expression von p53- und ECM-1. ECM-1 ist ein extrazelluläres Matrixprotein, welches bei Patienten mit LS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöht ist (Gambichler et al., 2012).

Ergebnisse:

Das mittlere Alter der Patientinnen war 54 Jahre. In 49% der VIN 3-Läsionen wurde HPV-DNA nachgewiesen (17/35), 35% zeigten eine Überexpression von p53 (15/35) und in 71% war ECM-1-positiv (25/35). Frauen über 50 Jahre (n=24) waren zu 63 % HPV-negativ, zeigten in 56% eine p53-Überexpression (14/24) und waren häufiger (75%) ECM-1-positiv (19/24). Histologisch fand sich in keiner der Läsionen Zeichen eines LS.

Zusammenfassung:

Die Ergebnisse suggerieren, dass HPV in der Pathogenese der VIN 3 der vorderen Kommissur im Gegensatz zu VIN 3-Läsionen anderer Lokalisationen nicht der entscheidende Faktor zu sein scheint. Die hohe Expressionsrate des ECM-1 in 2/3 der Läsionen unterstützt den klinischen Aspekt einer zugrunde liegenden lichenoiden Erkrankung, obwohl histologisch kein LS diagnostiziert wurde.

Ist der Verzicht auf die kontralaterale inguino-femorale Lymphonodektomie bei einseitig positivem SNL-LK bei Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom vertretbar?

A.C. Mondal, A.K. Volkmer, I.M. Beyer, T.N. Fehm, M. Hampl

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf

Das Vulvakarzinom stellt als vierthäufigstes Genitalmalignom der Frau eine immer wichtigere Tumorentität dar. Als Hauptursachen für die Entstehung des Vulvakarzinoms werden eine HPV-Infektion auf der einen sowie Hauterkrankungen i. S. eines Lichen sclerosus/ruber auf der anderen Seite diskutiert. Das Institut für Krebs Epidemiologie gibt für 2014 eine Schätzung von 4100 bis 5700 Neuerkrankungsfälle für das Vulvakarzinom in Deutschland an. Es zeichnet sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz dieses Malignoms innerhalb der letzten Jahre ab. So wird in der Literatur ein ungefährer Anstieg der Inzidenz von 2004 bis 2011 um 70-80% beschrieben. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 70igste Lebensjahr, wobei auch jüngere Frauen zunehmend betroffen sind. Hier zeigt sich nunmehr ein zweiter Altersgipfel. Im Speziellen in diesen Altersgruppen ist der Inzidenzanstieg besonders stark zu verzeichnen. Dies stellt den Operateur vor eine große Herausforderung, da eine Balance zwischen Sicherstellung der Tumorfreiheit auf der einen sowie Erhalt der Sexualität und ein kosmetisch ansprechendes Ergebnis auf der anderen Seite gefordert wird. Analog zum Mammakarzinom ist auch die Therapie des Vulvakarzinoms einem Wandel unterzogen worden. Von der en-bloc Resektion der Vulva zusammen mit den Lymphknoten ist man über die Drei-Schnitt Technik bis hin zur lokalen Tumorexzision übergegangen. Auch hinsichtlich der Lymphknoten ist man auf Grund der hohen Komplikationsrate der systematischen inguino-femorale Lymphonodektomie in ausgewählten Fällen zur Sentinel-lymphonodektomie übergegangen. Diese ist bei Vulvakarzinomen der Stadien T1 und T2 (< 4cm) nach ausführlicher Aufklärung der Patientin sowie sonographisch unauffälliger Leistenregion möglich. Laut Leitlinien wird bis dato bei pos. SNL einer Seite eine komplette inguino-femorale beidseitige Lymphonodektomie durchgeführt. Hier stellt sich die Frage, ob dies medizinisch indiziert ist oder ob eine einseitige Lymphonodektomie auf der SNL-positiven Seite ausreichend sicher erscheint. Dementsprechend ist das Ziel dieser Arbeit anhand unserer Patientinnendaten seit 2008 die histologischen Befunde der Leistenlymphknoten der SNL negativen Seite bei einseitig positivem SNL auszuwerten.

Auswertung aller Patientinnen, die zwischen 2008 bis dato in der Frauenklinik auf Grund eines Vulvakarzinoms operiert wurden, bei denen sich eine LK-Metastase im SNL zeigte und die nachfolgend mit einer beidseitiger inguino-femorale Lymphonodektomie versorgt wurden.

Insgesamt wurden 216 Frauen bei primärem Vulvakarzinom mittels SNL-LNE operiert. 40 Frauen (18,5%, 40/216) hatten positive SNL, davon 27 (12%, 27/216) einseitig, 13 (6 %, 13/216) beidseitig. 19 Patientinnen erhielten eine beidseitige inguinofem. LNE bei nur einseitig positivem SNL, 8 Frauen eine einseitige (Alter, Morbidität, Wunsch, lateraler Tumor). Bei den 19 Frauen mit beidseitiger inguinofemorale LNE zeigte sich in der histopathologischen Aufarbeitung der inguinofemorale Lymphknoten bei 2 Patientinnen eine Lymphknotenmetastase der kontralateralen Seite (10,3%).

Aus den vorliegenden Daten muss geschlussfolgert werden, dass auch in Zukunft NICHT auf die LNE der Gegenseite bei einseitig positivem SNL-LK verzichtet werden kann. Dies entspricht der aktuellen Leitlinie. Eine Ausnahme stellen alte Patientinnen mit hohen Komorbiditäten und streng einseitig lokalisiertem Tumor nach Risikoaufklärung dar.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Ist der Verzicht auf die kontralaterale inguino-femorale Lymphonodektomie bei einseitig positivem SNL-LK bei Patientinnen mit primärem Vulvakarzinom vertretbar?

Mondal A, Fehm T, Hampl M

Einleitung:

Das Vulvakarzinom stellt eine Tumorentität mit deutlicher Inzidenzzunahme dar. Bei der operativen Therapie wird eine Tumorentfernung im Gesunden gefordert mit möglichst Funktions- und Organerhalt. In ausgewählten Fällen wird eine Sentinel (SNL)-Lymphonodektomie (LNE) durchgeführt. Laut Leitlinien wird bis dato bei pos. SNL auf nur einer Seite eine beidseitige komplette inguiofemorale LNE gefordert. Hier stellt sich die Frage, ob eine einseitige LNE auf der SNL-positiven Seite ausreichend sicher wäre.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Retrospektive Datenanalyse aller Patientinnen, die bei primärem Vulvakarzinom von 2002-2015 mittels SNL-Technik an der UFK-Düsseldorf operiert wurden.

2 Gruppen:

Patientinnen mit negativem Sentinel ohne weitere Therapie

Patientinnen mit ein- oder beidseitig positivem Sentinel und nachfolgend kompletter inguiofemorale LNE

Ergebnisse:

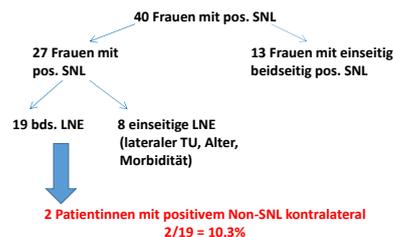
Insgesamt wurden 216 Frauen bei primärem Vulvakarzinom mittels SNL-LNE operiert. 40 Frauen (18,5%, 40/216) hatten positive SNL, davon 27 (12%, 27/216) einseitig, 13 (6 %, 13/216) beidseitig. 19 Patientinnen erhielten eine beidseitige inguiofem. LNE bei nur einseitig positivem SNL, 8 Frauen eine einseitige (Alter, Morbidität, Wunsch, lateraler Tumor). Bei den 19 Frauen mit beidseitiger inguiofemorale LNE zeigte sich in der histopathologischen Aufarbeitung der inguiofemorale Lymphknoten bei 2 Patientinnen eine Lymphknotenmetastase der kontralateralen Seite (10,3%).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Aus den vorliegenden Daten muss geschlossen werden, dass auch in Zukunft **NICHT** auf die LNE der Gegenseite bei einseitig positivem SNL-LK verzichtet werden kann. Dies entspricht der aktuellen Leitlinie. Eine Ausnahme stellen alte Patientinnen mit hohen Komorbiditäten und streng einseitig lokalisiertem Tumor nach Risikoaufklärung dar.



CellCelector isolation of circulating tumor cells enables additional marker staining following panel sequencing

Y. Decker, M.H.D Neumann, H. Schneck, T. Fehm, H. Neubauer, D. Niederacher

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Department of Obstetrics and Gynecology, Düsseldorf

Circulating tumor cells (CTC) are rare cells dissociated successfully from the primary tumor into the blood stream. The presence of CTCs is associated with increased risk to develop metastases and a short survival. Detection and isolation of CTCs is necessary. Here we show a workflow demonstrating additional marker identification and genomic analysis on isolated CTCs by combining the CellSearch and CellCelector.

Single cells were classified as CTCs if nucleus (DAPI) and cytokeratin (FITC and/or TRITC) positive while CD45 (Cy5) negative. Detection and quantification of single cells from control samples and patient samples were performed using CellSearch- and CellCelector. CTCs were isolated from CellSearch-Cartridge using the CellCelector and transferred to silanized glass slides, stained for invasion marker CapG, isolated again and deposit into PCR-tubes for whole genome amplification (WGA). Quality of WGA products was checked by the Ampli1 – QC protocol and sequencing was performed using a panel from silicon biosystems.

After standard CellSearch analysis 97% of spiked SKBR3 cells and 95% of patient CTCs were detected by rescanning using the CellCelector system. Isolation/Deposit-ratio was tested using different cell lines and a recovery rate of >95% was determined. After transfer of the CellSearch cartridge content to chamber slides on a special magnet adapter 87% of CellSearch classified CTCs could be detected and isolated using the CellCelector following transfer to silanized glass slides. Next, CTCs (n=59) were stained and quantified for the tumor invasion marker CapG revealing that 40% showed a weak (Score 1+), 37% a strong (Score 2+) and 15% a very strong (Score 3+) CapG positivity. Seven CapG-positiv CTCs were isolated in a second step and processed for WGA following panel sequencing. Strong (Score of 2+ and 3+) CapG-positive CTCs showed relevant point mutation in the PIK3CA gene (E454K).

The established workflow for enrichment of CTCs by CellSearch analysis followed by the isolation of single CTCs using the CellCelector enables the enumeration and molecular characterization of single CTCs. This workflow allows investigating the expression of the invasion marker CapG on CTCs in patient samples following genetic analysis.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

CellCelector isolation of circulating tumor cells enables additional marker staining following panel sequencing

Decker Y., Neumann M.H.D., Schneck H., Schörner S., Franken A., Meier-Stiegen F., Fehm T., Neubauer H., Niederacher D.

Background

Circulating tumor cells (CTC) are rare cells dissociated successfully from the primary tumor into the blood stream. The presence of CTCs is associated with increased risk to develop metastases and a short survival. Detection and isolation of CTCs is necessary. Here we show a workflow demonstrating additional marker identification and genomic analysis on isolated CTCs by combining the CellSearch and CellCelector.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material and Methods

Single cells were classified as CTCs if nucleus (DAPI) and cytokeratin (FITC and/or TRITC) positive while CD45 (Cy5) negative. Detection and quantification of single cells from control samples and patient samples were performed using CellSearch- and CellCelector. CTCs were isolated from CellSearch-Cartridge using the CellCelector and transferred to silanized glass slides, stained for invasion marker CapG, isolated again and deposit into PCR-tubes for whole genome amplification (WGA). Quality of WGA products was checked by the Ampli1 - QC protocol and sequencing was performed using a panel from silicon biosystems.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Results

After standard CellSearch analysis 97% of spiked SKBR3 cells and 95% of patient CTCs were detected by rescanning using the CellCelector system. Isolation/Deposit-ratio was tested using different cell lines and a recovery rate of >95% was determined. After transfer of the CellSearch cartridge content to chamber slides on a special magnet adapter 87% of CellSearch classified CTCs could be detected and isolated using the CellCelector following transfer to silanized glass slides. Next, CTCs (n=59) were stained and quantified for the tumor invasion marker CapG revealing that 40% showed a weak (Score 1+), 37% a strong (Score 2+) and 15% a very strong (Score 3+) CapG positivity. Seven CapG-positiv CTCs were isolated in a second step and processed for WGA following panel sequencing. Strong (Score of 2+ and 3+) CapG-positive CTCs showed relevant point mutation in the PIK3CA gene (E454K).

Conclusion

The established workflow for enrichment of CTCs by CellSearch analysis followed by the isolation of single CTCs using the CellCelector enables the enumeration and molecular characterization of single CTCs. This workflow allows investigating the expression of the invasion marker CapG on CTCs in patient samples following genetic analysis.

Validierung und Anwendung des NGS-basierten TruRisk™-Genpanels zur umfassenden Mutations- sowie CNV-Analyse in der genetischen HBOC-Routinediagnostik

F. Meier-Stiegen, E. Honisch, N. Hinssen, A.-S. Vesper, T. Fehm, D. Niederacher

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf

Die Entwicklung neuer Hochdurchsatz-Sequenziertechnologien (Next Generation Sequencing; NGS) hat die Durchführung zeit- sowie kostensparender Sequenzanalysen ermöglicht. Im Rahmen der genetischen Routinediagnostik familiärer Brust-/Ovarialkarzinompatienten (Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC) erlaubt dieser Fortschritt nun die Untersuchung eines erweiterten Gen-Sets in über die beiden Hauptbrustkrebsgene BRCA1/2 hinaus. Hierfür hat das deutsche Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer, GC-HBOC) ein 34-Gene umfassendes Panel (TruRisk™) definiert. Dieses Gen-Set umfasst neben BRCA1/2 8 weitere diagnostisch relevante Core-Gene, für die eine Beteiligung an der genetischen Mamma- und Ovarialkarzinomsprädisposition aktuell als gesichert gilt, sowie 24 weitere Gene, welche vorerst zu Forschungszwecken analysiert werden. Als GC-HBOC-Mitglied haben wir das TruRisk™ -Panel zur Detektion von Keimbahnmutationen technisch validiert.

Sequenzierlibraries wurden ausgehend von 50 ng peripherer Blut-DNA mit einer Transposase-basierten Anreicherungsmethode (SureSelectQXT, Agilent) generiert, auf der MiSeq-Plattform (Illumina) per paired-end Sequenzierung (v2; 2 x 150 bps) analysiert und mittels eines etablierten IT-Workflows (Sophia Genetics, Genf) bioinformatisch auf Einzelnukleotid-Varianten (SNVs), kurze Insertionen/Deletionen (InDels) sowie strukturelle Varianten (copy number variations, CNVs) ausgewertet. Identifizierte CNVs in BRCA1/2 wurden per multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) verifiziert.

In die Validierungsstudie wurden 96 partiell vorcharakterisierte Proben in sechs Sequenzierläufen eingesetzt. Die mittlere Read-Ausbeute pro Lauf betrug 32 Millionen Reads, von denen durchschnittlich 40% in der genomischen Zielregion lokalisiert waren. Die mittlere Sequenziertiefe entsprach 440x, wobei 99,9% der Zielregion für diagnostische Zwecke ausreichend abgedeckt (>50x) werden konnten. Alle bekannten 615 Veränderungen wurden identifiziert, bestehend aus 571 SNVs sowie 44 InDels. Des Weiteren wurden 6208 zusätzliche Varianten detektiert, welche manuell verifiziert werden konnten und/oder in Datenbanken gelistet waren und daher als richtig positiv bewertet wurden (Sensitivität/Spezifität 100%). 27 der 28 bekannten CNVs wurden korrekt identifiziert, wobei eine CNV-positive Probe (2,1%) bioinformatisch nicht hinsichtlich CNVs ausgewertet werden konnte. Nach Implementierung des validierten NGS-Workflows in der Routinediagnostik sind aktuell 462 HBOC-Index-Patienten analysiert. Hierbei konnten in den Core-Genen 73 inaktivierende Mutationen nachgewiesen werden (Mutationsrate: 15,8%), wovon 43 Veränderungen auf BRCA1/2 entfielen (9,3%). Zusätzlich wurden 79 Core-Gen Veränderungen unklarer funktioneller sowie klinischer Signifikanz in 14,1% der Patienten identifiziert.

Der validierte Workflow ermöglicht eine robuste und akkurate Identifizierung konstitutiver Veränderungen in den 34 TruRisk™-Panel Genen. Aktuell können durch das erweiterte Gen-Set pathogene Veränderungen in zusätzlichen 6,5% der Patienten gegenüber einer alleinigen BRCA1/2 Analyse nachgewiesen werden. Die damit verbundene Identifizierung zahlreicher Varianten unklarer klinischer Signifikanz demonstriert die Notwendigkeit einer weiterführenden Charakterisierung dieser Veränderungen hinsichtlich ihrer Rolle bei der Risikovermittlung für das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom.

Die Prävalenz somatischer Mutationen in Risikogenen inklusive BRCA1/2 bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom und platinsensitivem Rezidiv – AGO-TR-1 Studie –

L. Richters¹, F. Heitz², J. Hauke¹, W. Meier³, E. Hahnen¹, P. Harter²

¹ Universitätsklinikum Köln, Köln,

² Kliniken Essen-Mitte, Essen,

³ Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf

Der Mutationsstatus für BRCA1/2 und andere Risikogene ist ein wertvoller prädiktiver Marker und hat in der Betreuung von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom bzw. deren Familien nicht nur einen prophylaktischen, sondern auch therapeutischen Aspekt. Die Datenlage zur Prävalenz und Bedeutung rein somatischer Mutationen ist für diese Entität bislang sehr spärlich.

Wir führten eine konsekutive Kohortenstudie (AGO-TR1) mit Patientinnen mit primärem(PR) Ovarialkarzinom oder platinsensitivem Rezidiv(RE) durch. Es erfolgte eine gepaarte NGS- (Next Generation Sequencing) Analyse der Keimbahn- und Tumorproben. Die Anreicherung erfolgte mittels eines auf der Agilent Sure Select XT Technologie basierenden Multigenpanels (TruRisk® plus), die Sequenzierung erfolgte auf HiSeq oder MiSeq Geräten (Illumina) Zusätzlich erfolgte die Suche nach großen genomischen Aberrationen (Deletionen/ Duplikationen, LGRs) mittels MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) für BRCA1/2 sowie CNV-Tool und Array-CGH für die übrigen Gene. Die Auswertung wurde auf (wahrscheinlich) pathogene Veränderungen in insgesamt 25 Genen beschränkt, für die eine Assoziation mit Brust- oder Eierstockkrebs beschrieben ist. Nur Mutationen, die im Tumor und nicht in der korrespondierenden Blutprobe (Keimbahn) gefunden wurden, wurden als somatisch bezeichnet.

Insgesamt wurden 523 Patientinnen (PR=283, RE=240) in 20 Zentren eingeschlossen. Eine Tumoranalyse wurde in 488 Fällen zusätzlich zur Keimbahndiagnostik erfolgreich durchgeführt. In 20.9% der Kohorte zeigte sich eine Keimbahnmutation in BRCA1 (n=76), BRCA2 (n=25) oder beiden (n=1). Weitere 6.9% (n=34) trugen pathogene Keimbahnmutationen in weiteren Risikogenen. Auf Keimbahnebene konnten große genomische Aberrationen ausschließlich in BRCA1 (n=9), RAD51C (n=3) und FANCM (n=1) nachgewiesen werden. Alle mittels NGS gefundenen Keimbahnmutationen konnten im Tumor bestätigt werden, wobei sich im Durchschnitt erhöhte Variantenallelfractionen für diese Veränderungen in den Tumorproben zeigten. Somatische BRCA1/2-Mutationen konnten in 6.8% der Proben nachgewiesen werden (BRCA1: n=21, BRCA2: n=12), Varianten unklarer Signifikanz (VUS) in BRCA1/2 in 9 Fällen (1.8%). Bei weiteren 1.8% der Patientinnen (n=9) zeigten sich somatische Mutationen in anderen Genen, die an der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen beteiligt sind (FANCM: n=3, PALB2: n=2, ATM, BARD1, PALB2, RAD51D; jeweils n=1) und bei 1.0% (n=5) in HNPCC-Genen (MSH6: n=3, PMS2: n=2). Bei 82.4% (n=402) der Tumore wurden Mutationen im TP53-Gen nachgewiesen, 6.8% zeigten somatische Veränderungen in PIK3CA (n=23) und/oder PTEN (n=16).

Das Auftreten von BRCA1/2-Keimbahnmutationen in unselektierten Ovarialkarzinomfällen in über 20% zeigt, wie hoch die klinische Relevanz der Keimbahntestung in diesem Kollektiv ist. Eine molekulargenetische Diagnostik sollte daher allen Patientinnen mit Ovarialkarzinom angeboten werden. Die Prävalenz somatischer pathogener Varianten im untersuchten Panel war mit 6.8% vergleichsweise gering; ca. 76% der im Tumor nachweisbaren pathogenen Mutationen sind Keimbahnmutationen. Bezüglich der Option einer PARP-Inhibitor-Therapie sind Keimbahn- und Tumoranalysen als komplementäre Testungen zu verstehen und müssen daher ggfs. auch beide durchgeführt werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Prävalenz somatischer Mutationen in Risikogenen inklusive *BRCA1/2* bei Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom und platin sensitivem Rezidiv - AGO-TR-1 Studie-

Lisa Richters⁽¹⁾, Florian Heitz⁽²⁾, Jan Hauke⁽¹⁾, Werner Meier⁽³⁾, Eric Hahnen⁽¹⁾, Philipp Harter⁽²⁾

(1) Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Universitätsklinikum Köln
 (2) Zentrum für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Klinken Essen Mitte
 (3) Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

Einleitung

Der Mutationsstatus für *BRCA1/2* und andere Risikogene ist ein wertvoller prädiktiver Marker und hat in der Betreuung von Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom und deren Familien nicht nur einen prophylaktischen, sondern auch therapeutischen Aspekt. Die Datenlage zur Prävalenz und Bedeutung rein somatischer Mutationen ist für diese Entität bislang sehr spärlich.



UNIKLINIK KÖLN

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Sponsored by AstraZeneca



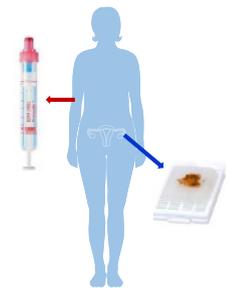
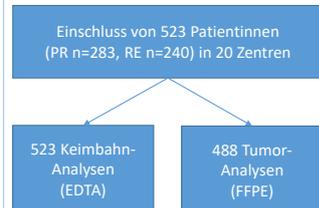
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Methoden

Abbildung 1: Konsekutive Kohortenstudie mit Ovarialkarzinompatientinnen; Primärerkrankung (PR) oder platin sensitivem Rezidiv (RE) (AGO-TR1)



Gen(e)	Mutationsträgerinnen	
	n [abs.]	n [%]
<i>BRCA1/2</i>	102	20,9
<i>BRCA1</i> (inkl. 1x + NBN, 1x + XRCC2)	76	15,6
<i>BRCA2</i> (inkl. 2x + FANCM, 1x + BRUB1, 1x + RAD50)	25	5,1
<i>BRCA1 + BRCA2</i>	1	0,2
<i>RAD51C</i>	13	2,7
<i>PALB2</i> (inkl. 1x + ATM)	4	0,8
<i>RAD51D</i>	3	0,6
<i>CHEK2, FANCM, MRE11A, MSH2</i>	je 2	je 0,4
<i>ATM, BRIP1, CHEK1, NBN, FAM175A, MSH6</i>	je 1	je 0,2
negativ	352	72,1

Tabelle 1: Übersicht über die Keimbahnmutationen der Patientinnen, bei denen eine Tumoranalyse möglich war (n=488, PR n=268, RE n=220)

Gepaarte NGS-Analyse: Agilent Sure Select XT Technologie, Multigenpanel (TruRisk® plus), Illumina Hi-Seq/ Mi-Seq. Detektion von Large Genomic Rearrangements (LGRs): MLPA für *BRCA1/2* sowie CNV-Tool und Array-CGH für die übrigen Gene. Auswertung von 27 Risikogenen, (wahrscheinlich) pathogene Varianten (IARC-Class 4/5) werden als „Mutationen“ bezeichnet.



UNIKLINIK KÖLN

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Lisa Richters - 12.05.2017 - PO 1.15



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse

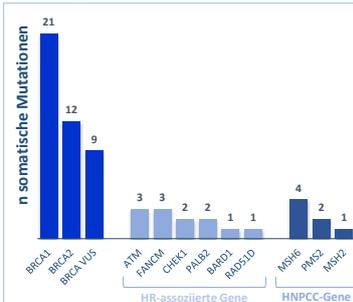


Abbildung 2: Somatische Mutationen in *BRCA1/2*, weiteren DNA-Reparatur-Genen. VUS: Varianten unklarer Signifikanz, HR: homologe Rekombination, HNPCC: hereditäres non-polyposes Kolonkarzinom

Gen	n Mutationen	[%] Mutationen
<i>TP53</i>	402	82,4
<i>PIK3CA</i>	23	4,7
<i>PTEN</i>	16	3,8
<i>MAP3K1</i>	5	1
negativ	69	14,1

Tabelle 2: Überblick über das weitere Spektrum rein somatischer Mutationen

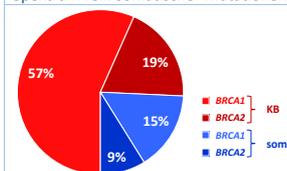


Abbildung 3: Anteil von Keimbahn(KB)-, bzw. somatischen(som) Mutationen in *BRCA1/2* im Tumorgewebe.

Diskussion

• Über 20% aller Patientinnen mit OC tragen eine Keimbahnmutation in *BRCA1/2*. Daher sollte allen betroffenen Frauen eine genetische Beratung und molekulargenetische Untersuchung angeboten werden.

• Für die Option einer PARP-Inhibitor-Therapie sind KB- und Tumoranalysen als komplementäre Testungen zu verstehen und müssen gegebenenfalls beide durchgeführt werden.

• Die Bedeutung der Mutationen in den weiteren Genen für diese Kohorte muss noch weiter erforscht werden.



UNIKLINIK KÖLN

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Lisa Richters - 12.05.2017 - PO 1.15



Die Evaluation der PD-1 und PD-L1 Expression in Plattenepithelkarzinomen der Vulva

F. Thangarajah¹, B. Morgenstern¹, P. Mallmann¹, C. Alidousty², A.H. Scheel², A.M. Schultheis²

¹ Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Uniklinik Köln, Köln,

² Institut für Pathologie, Uniklinik Köln, Köln

Eine zielgerichtete Immuntherapie spielt in der Behandlung von Tumoren eine zunehmende Rolle. In besonderem Fokus steht derzeit der Immuncheckpoint-Signalweg PD-1/PD-L1 als neues und vielversprechendes Target. Bisher konnte die tumorale PD-L1-Expression in verschiedenen soliden Tumoren nachgewiesen werden und scheint in manchen malignen Tumoren dabei signifikant mit einer schlechten Prognose assoziiert zu sein. Die tumorale Proteinexpression von PD-L1 wird als potentieller prädiktiver Biomarker für das Therapiensprechen von sogenannten Checkpoint Inhibitoren und als prognostischer Marker in zahlreichen Studien untersucht. Inzwischen gilt beim Urothelkarzinom sogar die PD-L1 Expression in Immunzellen als prädiktiver Marker für ein Ansprechen auf den PD-L1 Inhibitor Atezolizumab. Ziel dieser Studie war zu ermitteln, in wie fern die PD-1 und PD-L1 Expression in Plattenepithelkarzinomen der Vulva mit klinischen Daten korreliert.

Es wurde die immunhistochemische Proteinexpression von PD-L1 und PD-1 an Operationsresektaten der primär operativ behandelten Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen der Vulva untersucht. Die PD-L1 Expression wurde in Tumorzellen (TC) und Immunzellen (IC) untersucht. Die PD-1 Expression wurde in Immunzellen untersucht. Für die Färbung von PD-L1 wurde der 28-8 Antikörper von Pharm DX verwendet, wohingegen für die Färbung von PD-1 der NAT 105 Antikörper von Abcam verwendet wurde. Die quantitative Auswertung der Proteinexpression wurde mit den klinischen Daten korreliert.

Eine PD-L1 Expression auf Tumorzellen wurde in 33,3 % der Fälle beobachtet. Von den PD-L1 positiven Karzinomen wiesen 76,2 % eine geringe Expression auf, wohingegen 23,8 % eine hohe Expression aufwiesen. Eine Expression von PD-L1 in peritumoralen Immunzellen wiesen 93,7 % der Tumore auf. 58,7 % der Patientinnen weisen eine alleinige PD-L1 Expression in Immunzellen auf (IC+/TC-). 95,2 % der Tumore wiesen eine Expression von PD-1 in peritumoralen Immunzellen auf. Eine signifikante Korrelation konnte zwischen der tumorale PD-L1 Expression und dem T-Stadium festgestellt werden ($p < 0,05$).

Über 30 % aller Patientinnen wiesen simultan PD-L1 positive Tumorzellen sowie Immunzellen (TC+/IC+) auf und könnten für eine Immun-Checkpoint-Blockade mit PD-1 Inhibitoren zugänglich sein. 58,7 % der Patientinnen weisen ausschließlich PD-L1 positive Immunzellen auf (IC+/TC-) und stellen eine interessante Subgruppe dar, die für eine Immun-Checkpoint-Blockade mit einem PD-L1 Inhibitor zugänglich sein könnten. Der hohe Anteil der PD-1 positiven Immunzellen in dem Kollektiv zeigt die besondere Immunogenität dieser Tumorentität. Unsere Daten deuten daraufhin, dass sowohl die tumorale PD-L1 Expression sowie die PD-L1 Expression in Immunzellen in Plattenepithelkarzinomen der Vulva von klinischer Relevanz sind. Der Einsatz von PD-1 und PD-L1 Inhibitoren beim Plattenepithelkarzinom der Vulva könnte sehr vielversprechend sein.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Evaluation der PD-1 und PD-L1 Expression in Plattenepithelkarzinomen der Vulva

F. Thangarajah¹, B. Morgenstern¹, P. Mallmann¹, C. Alidousty², A. Scheel²,

A. Schultheis²

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

Einleitung:

Eine zielgerichtete Immuntherapie spielt in der Behandlung von Tumoren eine zunehmende Rolle. In besonderem Fokus steht derzeit der Immuncheckpoint-Signalweg PD-1/PD-L1 als neues und vielversprechendes Target. PD-L1 Immunhistologie kann prädiktiv für Behandlung mit PD-1 und PD-L1 Inhibitoren sein und ist im malignen Melanom, im Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom und im Urothelkarzinom als klinischer Biomarker zugelassen. In Studien mit PD-1 Inhibitoren wurde ein prädiktiver Wert der PD-L1 Expression auf den Tumorzellen gezeigt (Melanom, NSCLC). Studien mit PD-L1 Inhibitoren konnten einen unabhängigen prädiktiven Wert von PD-L1 Expression auf tumorassoziierten Immunzellen zeigen (NSCLC, Urothelkarzinom). Der prognostische Wert der PD-L1 Immunhistologie ist derzeit nicht abschließend geklärt und ist möglicherweise entitätsspezifisch. Ziel dieser Studie war zu ermitteln, die Prävalenz von PD-L1 und PD-1 Expression in Plattenepithelkarzinomen der Vulva zu ermitteln und die Expression mit den klinisch-pathologischen Daten zu korrelieren.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- Es wurden die immunhistochemische Proteinexpression von PD-L1 und PD-1 an n=63 Operationsresektaten der primär operativ behandelten Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen der Vulva untersucht. Die PD-L1 Expression wurde in Tumorzellen (TC) und Immunzellen (IC) untersucht (Primärer Antikörper: 28-8; Abcam).
- Dabei wurden die klinische relevanten Grenzwerte $\geq 1\%$ und $\geq 50\%$ gefärbte Tumorzellen sowie $\geq 1\%$ und $\geq 10\%$ Flächenanteil der Immunzellen verwendet. Die PD-1 Expression wurde in Immunzellen untersucht (Primärer Antikörper: NAT105; Abcam).
- Die quantitative Auswertung der Proteinexpression wurde mit den klinischen Daten korreliert.

Ergebnisse:

- Eine PD-L1 Expression auf Tumorzellen wurde in **33,3%** (21/63) der Fälle beobachtet (TC $\geq 1\%$). Von den PD-L1 positiven Karzinomen wiesen **76,2%** (16/21) eine geringe Expression auf (TC1-49%), wohingegen **23,8%** (5/21) eine hohe Expression aufwiesen ($\geq 50\%$).
- Eine Expression von PD-L1 in peritumoralen Immunzellen wiesen **93,7%** (59/63) der Tumore auf (IC $\geq 1\%$). Eine hohe PD-L1 Expression auf den ICs wurde in **23,7%** (14/59) der IC-positiven Fälle festgestellt (IC $\geq 10\%$). Weiterhin wiesen 58,7% der Patientinnen eine **alleinige** PD-L1 Expression in Immunzellen auf (IC+/TC-).
- **95,2%** der Tumore wiesen eine Expression von PD-1 in peritumoralen Immunzellen auf.
- Eine signifikante Korrelation konnte zwischen der PD-L1 Expression in Tumorzellen und dem T-Stadium festgestellt werden (**p<0,05**).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

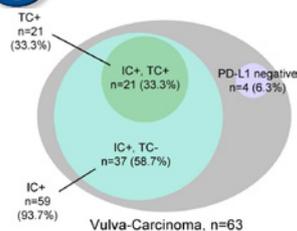


Figure 1: Prevalence of PD-L1 expression

Venn-Euler diagram of prevalence;
 TC= Tumor cells, i.e. carcinoma cells
 IC= Immune cells, i.e. tumor-associated immune cells, any kind

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- **Über 30%** aller Patientinnen weisen simultan PD-L1 positive Tumorzellen sowie Immunzellen (TC+/IC+) auf und könnten für eine Immun-Checkpoint-Blockade mit PD-1 oder PD-L1 Inhibitoren zugänglich sein.
- 58,7% der Patientinnen weisen **ausschließlich** PD-L1 positive Immunzellen auf (IC+/TC-) und stellen eine interessante Subgruppe dar, die für eine Immun-Checkpoint-Blockade mit einem PD-L1 Inhibitor zugänglich sein könnten.
- Der hohe Anteil der PD-1 positiven Immunzellen in dem Kollektiv zeigt die besondere Immunogenität dieser Tumorentität.
- Unsere Daten zeigen, dass ein relevanter Anteil der Plattenepithelkarzinome der Vulva immunhistologisch PD-L1 positiv ist wobei die Expression auf Tumorzellen und/oder tumorassoziierte Immunzellen vorkommt.
- Daher sollte PD-L1 Immunhistologie in klinischen Immuntherapie-Studien des Vulvakarzinoms als prädiktiver Biomarker getestet werden.

Bevacizumab-induzierte glomeruläre thrombotische Mikroangiopathie

S. Segets, S. Schäfer, L. Kiesel, R. Witteler

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Einleitung:

Im Rahmen dieses Case Reports berichten wir über eine seltene, jedoch therapielimitierende Nebenwirkung von Bevacizumab, der glomerulären thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Bevacizumab gehört zu den VEGF-Inhibitoren und wird sowohl in der Primär- als auch Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms eingesetzt. Es bringt eine Verlängerung des PFS von 3-4 Monaten ohne das OS signifikant zu verändern (GOG 218, OCEANS, AURELIA). Insgesamt wird das Auftreten renaler Schädigungen durch VEGF-Inhibitoren voraussichtlich unterschätzt (RARE-Studie), genaue Inzidenzraten fehlen.

Methoden:

Betreuung einer Patientin mit Ovarialkarzinom u.a. im Rahmen der AGO.Ovar 2.21 Studie mit Bevacizumab-Therapie sowohl in der Primär- als auch Rezidivsituation.

Ergebnis:

Wir berichten über eine 46-jährige Patientin (G3 P3) mit Rezidiv eines serösen Ovarialkarzinoms 07/2015 (Stadium bei ED 12/2013: FIGO IV pT3c, pN1 (1/34), L1, V1, pM1 (Uterus), G3). Die operative Therapie bestand initial aus einer Laparoskopie, dann Laparotomie mit Hysterektomie, Adnexektomie bds., Appendektomie und pelviner/paraaortaler LNE gefolgt von einer systemischen Primärtherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel sowie Bevacizumab für 15 Monate bis 04/2015. In der Abschlussuntersuchung wurde ein vergrößerter paraaortaler Lymphknoten festgestellt, sodass wir eine Relaparotomie mit Reduktion der größten Tumormasse aus der rechten Colonflexur von 20 mm auf 5 mm durchführten. Anschließend erfolgte eine Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin/PLD sowie Bevacizumab i. R. der AGO.Ovar 2.21 Studie. Ca. 4 Monate nach erneutem Beginn der Therapie mit Bevacizumab zeigte sich ein progredienter arterieller Hypertonus mit Indikation zur antihypertensiven Medikation. Im weiteren Verlauf bis 01/2016 Anstieg des Kreatininwertes von 0,8 auf 1,4 mg/dl. Während einer ambulanten Rehabilitation fiel ein weiterer Kreatininwertanstieg auf 1,75 mg/dl sowie eine Hyperkaliämie von 5,27 mmol/l auf. Auch zeigte sich retrospektiv eine generalisierte Ödemneigung seit 11/2015. Im Rahmen der Diagnostik dominierte eine Makroproteinurie, sodass extern eine Nierenbiopsie durchgeführt wurde. Dort erfolgte der Nachweis einer glomerulären thrombotischen Mikroangiopathie, passend zu einer Nebenwirkung der anti-VEGF-Therapie mit Bevacizumab. Wir beendeten daher die Therapie mit Bevacizumab und empfahlen neben einer engmaschigen nephrologischen Anbindung die reguläre Nachsorge.

Zusammenfassung:

Neben regelmäßigen Blutdruckkontrollen ist eine Überprüfung des Kreatininwertes vor jeder Bevacizumab-Gabe erforderlich. Zudem sollte vor jeder Verabreichung eine Proteinurie-Diagnostik erfolgen. Bei Nachweis einer Proteinurie (++) empfehlen wir in engmaschiger Rücksprache mit den Nephrologen weiterführende Diagnostik zur Differenzierung der Eiweißausscheidung sowie ggf. auch invasive Maßnahmen wie eine Nierenbiopsie. Bei Nachweis einer TMA oder ausgeprägter Proteinurie sollte die Therapie mit Bevacizumab beendet werden. Differentialdiagnostisch kann auch ein HUS erwogen werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Bevacizumab-induzierte glomeruläre thrombotische Mikroangiopathie

Segets, S; Schäfer, S; Kiesel, L; Witteler, R

Bevacizumab: VEGF-Inhibitor

- Verlängerung des PFS um 3 – 4 Monate beim OC (GOG 218, ICON7, OCEANS, AURELIA)
- Keine Verlängerung des OS
- Verbesserung der QoL

Case Report:

46-jährige Patientin

12/2013 ED seröses Ovarialkarzinom
pT3c pN1 (1/34) L1 V1 G3 pM1 (Ut)
-> HE, Adnexektomie bds., Appendektomie, pelvine & paraaortale LNE

1-4/2014 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel sowie

bis 4/2015 Bevacizumab



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

7/2015 Progress mit Relaparotomie, Tumorentfernung rechte Colonflexur, Lig. gastrocolicum, Reduktion Tumor 2 cm -> 5 mm (Dünndarm)

7-12/2015 6 Zyklen Carboplatin / PLD sowie

bis 13.1.2016 Bevacizumab (AGO-Ovar 2.21)

seit 10/2015 **Hypertonus** -> Ramipril

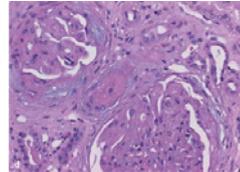
7.1.2016 Kreatinin 1,4 g/dl

ab 26.1.2016 Reha: Kreatinin 1,75 g/dl, Kalium 5,27mmol/l

29.1.2016 Nierenpunktion: **glomeruläre thrombotische Mikroangiopathie**

9.2.2016 **LVEF 46%**, CA-125 85.9 U/ml

Antihypertensiva inzwischen Ramipiril, Metoprolol, Torasemid, Ebrantil



frische arterioläre Thrombose und glomeruläre Thromben bei TMA (Amann & Benz, Nephrologe, 2010)

retrospektiv: seit 11/2015 generalisierte Ödemneigung

seit 12/2015 Belastungsdyspnoe

seit 23.1.2016 Bauchumfangszunahme



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Glomeruläre thrombotische Mikroangiopathie
 - Gefäßschädigung ähnlich einer schweren Präeklampsie
- All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study*
- Cécile Vigneau^{1,2}, Nohem Lucy³, Thibault Dolley-Hitze^{1,2}, Florence Jouan³, Yannick Arlot-Bonnemain³, Brigitte Laguerre², Gregory Verheese^{1,3,4}, Jean Michel Goujon⁵, Marc-Antoine Beland-Rotureau^{1,4} and Nathalie Rioux-Lederoy^{1,7}
- meist lokal (Niere), seltener systemisch: Thrombozytopenie, Schistozytose, hämolytische Urämie reversible posteriore Leukoencephalopathie
- häufig initial nur milde Klinik, wenig Proteinurie, aber schwere glomeruläre Schädigung

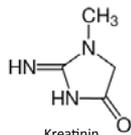
All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study*

Cécile Vigneau^{1,2}, Nohem Lucy³, Thibault Dolley-Hitze^{1,2}, Florence Jouan³, Yannick Arlot-Bonnemain³, Brigitte Laguerre², Gregory Verheese^{1,3,4}, Jean Michel Goujon⁵, Marc-Antoine Beland-Rotureau^{1,4} and Nathalie Rioux-Lederoy^{1,7}

Diskussion und Schlussfolgerungen:



U-Stix



Blutdruck

DD: Shiga-Toxin produzierender E.coli als Auslöser eines HUS / einer TMA

Psychoonkologische Beratung von Frauen mit einem familiären Risiko für Brust- und Eierstockkrebs

K. Rhiem, A. Scherer, J. Lorenz, R.K. Schmutzler

Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs Uniklinik Köln, Centrum Integrierte Onkologie Köln

Einleitung:

Frauen mit einer Mutation in den Genen *BRCA1/2* tragen ein erhöhtes Risiko, an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Vor ihnen liegt die schwerwiegende Entscheidung bezüglich präventiver Maßnahmen bis hin zu risikoreduzierenden Operationen. Zur psychoonkologischen Begleitung von Frauen im Verlauf der genetischen Testung und während der präferenzsensitiven Entscheidungsfindung wurden am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs zwei Studien durchgeführt.

Kollektiv und Methode:

In den Studien (MoreRisk und Syskon, Förderung BMG und BMBF) wurde insgesamt 247 erkrankten und gesunden *BRCA1/2* Mutationsträgerinnen unterstützende psychoonkologische Beratung vor dem Gentest und bezüglich der Inanspruchnahme präventiver Optionen nach Gentest angeboten. Anschließend konnten die Patientinnen die Qualität der Beratung bewerten und angeben, in wie fern sie die psychoonkologische Beratung anderen Betroffenen empfehlen würden.

Ergebnisse:

Insgesamt 38.5% der Studienteilnehmerinnen nahmen an der psychoonkologischen Beratung teil. Die Patientinnen gaben zu 88.7% an, mit der Beratung „sehr zufrieden“ gewesen zu sein. 92.7% bewerteten außerdem die ärztliche Beratung mit „sehr zufriedenstellend“. Auf die Frage, zu welchem Zeitpunkt die Patientinnen eine psychoonkologische Beratung empfehlen würden, antworteten 49% der Befragten „vor dem Gentest“, 75% „nach dem Gentestergebnis“ und 77% vor prophylaktischen Maßnahmen.

Diskussion:

Das psychoonkologische Beratungskonzept wird vom überwiegenden Anteil der beratenen Frauen mit einem familiären Risiko für Brust- und Eierstockkrebs als hilfreiche Unterstützung in den Entscheidungsfindungsprozessen vor und insbesondere nach dem Gentest angesehen. Weitere Forschung soll den Versorgungsbedarf von Frauen mit einem moderat erhöhten Risiko erheben und gezielte strukturierte Interventionen im Gruppen- oder Einzelkontext evaluieren.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Psychoonkologische Beratung von Frauen mit einem familiären Risiko für Brust- und Eierstockkrebs

K. Rhiem, J. Lorenz, A. Scherer, R. K. Schmutzler
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln

Einleitung:

Frauen mit Nachweis einer Mutation in den Hochrisikogenen *BRCA1/2* tragen ein lebenslang deutlich erhöhtes Risiko von rund 60 % an Brust- und 20-55% Eierstockkrebs zu erkranken. Vor ihnen liegt die Entscheidung bezüglich der Inanspruchnahme präventiver Maßnahmen von der intensivierten Brustkrebs-Früherkennung bis zu prophylaktischen Operationen. Zur Begleitung der *BRCA*-Mutationsträgerinnen während der nicht-direktiven Entscheidungsfindung (iFE) bezüglich der prophylaktischen Mastektomie (pMTX) wurde am Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs der Uniklinik Köln ein strukturiertes Beratungskonzept zu Risikokalkulation, -kommunikation und Entscheidungsfindung inklusive psychoonkologischer Unterstützung entwickelt.



e:Med SYSTEMS MEDICINE

SKON

FAU

FRIEDRICH-ALEXANDER UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN RUB Offen im Denken



Bundesministerium für Gesundheit



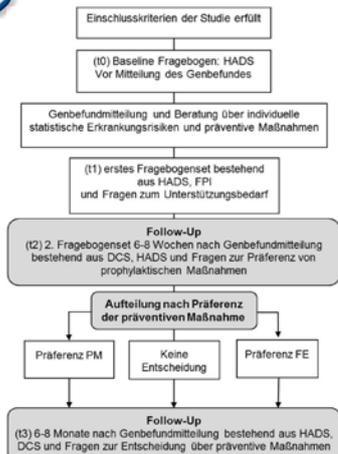
Bundesministerium für Bildung und Forschung



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Algorithmus: strukturierten Beratungskonzept

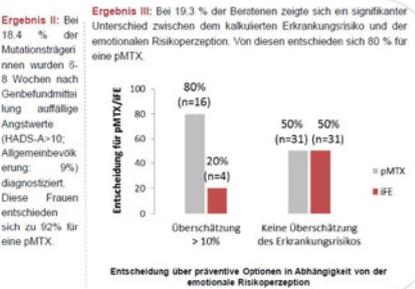
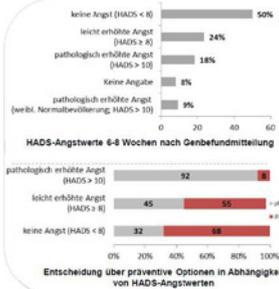
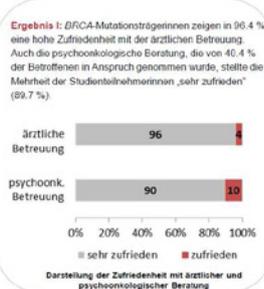
Methoden: Im Rahmen von 2 Studien (MoreRisk und Syskon, Förderung BMG und BMBF) haben insgesamt 279 erkrankte und gesunde *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen das strukturierte Beratungskonzept in Anspruch genommen. Die Frauen wurden nach ihrer Zufriedenheit mit dem Konzept, Angst und Depression (HADS-D, Hospital Anxiety and Depression Scale) sowie der subjektiven Einschätzung des Erkrankungsrisikos befragt. Ausgewertet wurden die Auswirkungen der Abweichungen der emotionalen Risikoperzeption vom kalkulierten Risiko sowie pathologisch erhöhter Angstwerte auf die Entscheidung bezüglich präventive Optionen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Diskussion:

Das strukturierte Beratungskonzept wurde von dem überwiegenden Anteil der beratenen *BRCA1/2*-Mutationsträgerinnen als „sehr zufriedenstellend“ beurteilt. Die emotionale Risikoperzeption hat einen wesentlichen Einfluss auf die Entscheidungsfindung. Es besteht Interventionsbedarf für Mutationsträgerinnen mit auffälligen HADS-Angstwerten. Die Erhebung des psychoonkologischen Unterstützungsbedarfs sollte obligater Bestandteil des strukturierten Beratungskonzepts sein.

TP53- und CDH1-Mutationen in reinen Brust- und Eierstockkrebsfamilien – eine neue klinische Herausforderung

M. Maringa, K. Bredow, J. Giesecke, N. Herold, A. Hübhel, V. Hübhel, S. Reichstein-Gnielinski, N. Scheer, E. Hahnen, K. Rhiem, R. Schmutzler

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Köln

Hintergrund

Die beiden Hochrisikogene *BRCA1* und *BRCA2* liegen mit ca. 25% am häufigsten in mit Brust- und Eierstockkrebsfällen belasteten Familien mutiert vor. Weitere, bisher identifizierte Risikogene für das familiäre Mamma-/Ovarialkarzinom erklären aber nur etwa 30% der Fälle. Für die übrigen genetisch bedingten Erkrankungen sind die verursachenden Gene noch nicht identifiziert. Durch die Etablierung von „next generation sequencing“-Verfahren werden heutzutage weitere Risikogene neben *BRCA1* und *BRCA2* routinemäßig im Rahmen sogenannter Panelanalysen untersucht. Diese Risikogene liegen wesentlich seltener mutiert vor (je nach Studienkollektiv 4 bis 8% der belasteten Familien) als *BRCA1* und *BRCA2*. Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) hat das TruRisk® Genpanel etabliert, welches sämtliche bekannte Risikogene berücksichtigt und jeweils an den aktuellen Kenntnisstand angepasst wird. Bisher wurden die meisten dieser Risikogene nicht in reinen Brust-/Eierstockkrebs-Familien untersucht, die die Einschlusskriterien (EK) des DK-FBEK erfüllen, sondern aufgrund anderer, „klassischer“ EK (z.B. *CDH1*-Gen: familiäre Magenkarzinomhäufung; *TP53*-Gen: Hinweise in der Familienanamnese auf ein Li-Fraumeni/Li-Fraumeni like Syndrom mit z.B. Häufung von Sarkomkrankungen, seltene Karzinome, Karzinome im Kindesalter). Lassen sich nun im klinischen Management die Empfehlungen für präventive und therapeutische Maßnahmen bei Mutationsträger/innen aus Familien mit den „klassischen“ EK (z.B. *CDH1*: prophylaktische Gastrektomie; *TP53*: jährliches Ganzkörper-MRT ab 20. Lj.) auf die Betroffenen aus Familien, die EK des DK-FBEK erfüllen, übertragen?

Methode

Seit 2015 erhalten Familien, die die EK des DK-FBEK erfüllen mit dem Genpanel -TruRisk® (z.B. 10 Kerngene: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*) untersucht. Die Familienanamnese wird in einem Drei-Generationen Stammbaum erhoben und Krebserkrankungsfälle anhand von vorliegenden Befunden dokumentiert. Nach Vorliegen des Mutationsstatus werden mit den Betroffenen Angebote zu risikoadaptierten präventiven und/oder therapeutischen Maßnahmen diskutiert.

Ergebnisse

Unsere Untersuchungen zeigen, dass pathogene *CDH1*- und *TP53*-Mutationen in Familien vorkommen, die die EK des DK-FBEK erfüllen nicht aber die „klassischen“ EK wie sie in bislang typischen *CDH1*- und *TP53*-positiven Familien vorkommen.

Diskussion

Für die Beratung dieser Mutationsträger/innen stellt sich nun die Frage, ob bei grundlegend anderen familiären Risikosituationen „klassische“ Angebote wie z.B. die prophylaktische Gastrektomie zur Verfügung stehen sollten. Da die bisher bekannten Krebsrisiken für die Gene *CDH1* und *TP53* auf Basis nach „klassischen“ EK selektierter Familien mit gänzlich anderen Kriterien ermittelt wurden, könnte eine Überschätzung bestimmter Krebsrisiken (z.B. Magenkrebs) in reinen Brustkrebsfamilien und folgenreicher Überprävention resultieren. Gerade für die neuen, seltener veränderten Risikogene ist daher die Sammlung von Daten aus prospektiven Kohortenstudien in Registern essenziell.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

TP53- und CDH1-Mutationen in reinen Brust- und Eierstockkrebsfamilien – eine neue klinische Herausforderung

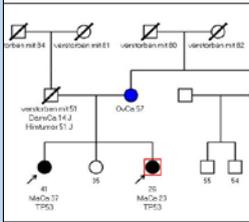
M. Maringa, K. Bredow, J. Giesecke, N. Herold, A. Hübbel, V. Hübbel, S. Reichstein-Gnielinski, N. Scheer, E. Hahnen, K. Rhiem, R. Schmutzler

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Köln

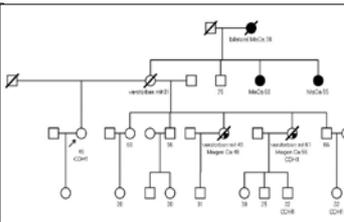
Einleitung

Mutationen in beiden Hochrisikogenen *BRCA1/2* liegen mit ca. 25% am häufigsten in Brust-/Eierstockkrebs-Familien vor. Heutzutage werden zusätzlich weitere Risikogene routinemäßig im Rahmen sogenannter Panelanalysen untersucht. Diese Risikogene machen weitere 4 bis 8% aus. Bisher wurden die meisten dieser Risikogene nicht in reinen Brust-/Eierstockkrebs-Familien untersucht, sondern aufgrund anderer, „klassischer“ EK (z.B. *CDH1*-Gen: familiäre Magenkarzinome; *TP53*-Gen: Hinweise auf ein Li-Fraumeni/Li-Fraumeni-like Syndrom mit Sarkomerkrankungen, seltenen Karzinomen, Karzinome im Kindesalter).

Li-Fraumeni-Syndrom



Familiäres Magenkarzinom



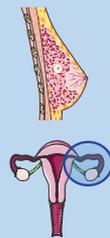
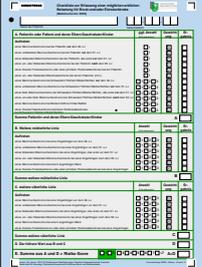
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden

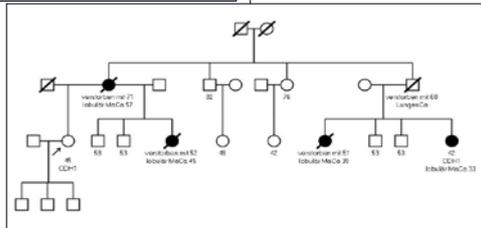
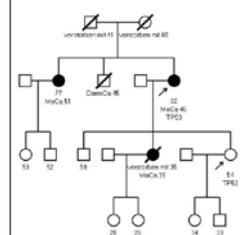
Seit 2015 werden Familien, die die EK des DK-FBEK erfüllen, mit dem Genpanel -TruRisk® (aktuell 10 Kerngene) untersucht. Es wird ein Drei-Generationen-Stammbaum erhoben und Krebserkrankungsfälle dokumentiert. Nach Vorliegen des Mutationsstatus werden mit den Betroffenen Angebote zu risikoadaptierten präventiven bzw. therapeutischen Maßnahmen diskutiert.



Quelle: Servier Medical Arts

Ergebnisse

Unsere Untersuchungen zeigen, dass pathogene *CDH1*- und *TP53*-Mutationen in Familien vorkommen, die die EK des DK-FBEK erfüllen nicht aber die „klassischen“ EK wie sie in bislang typischen *CDH1*- und *TP53*-positiven Familien vorkommen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Diskussion und Schlussfolgerungen

- Können die Empfehlungen für präventive Maßnahmen bei Mutationsträger/innen aus Familien mit den „klassischen“ EK (z.B. *CDH1*: prophylaktische Gastrektomie; *TP53*: jährliches Ganzkörper-MRT ab 20. Lj.) auf die Betroffenen aus Familien, die die EK des DK-FBEK erfüllen, übertragen werden?
- Da die bisher bekannten Krebsrisiken für die Gene *CDH1* und *TP53* auf Basis nach „klassischen“ EK selektierter Familien mit gänzlich anderen Kriterien ermittelt wurden, könnte eine Überschätzung bestimmter Krebsrisiken (z.B. Magenkrebs) in reinen Brustkrebsfamilien und folgenreicher Überprävention resultieren.
- Gerade für die neuen, seltener veränderten Risikogene ist daher die Sammlung von Daten aus prospektiven Kohortenstudien in Registern essenziell.



prophylaktische Gastrektomie?

Ganzkörper-MRT?

Quelle: Servier Medical Arts



Konzept zur Verbesserung der genetischen Kompetenz und sektorenübergreifenden Zusammenarbeit

K. Rhiem, E. Hahnen, R. K. Schmutzler

Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs Uniklinik Köln, Centrum Integrierte Onkologie Köln

Einleitung:

In einem Benchmark-Projekt im Rahmen unseres „Netzwerk NRW“ konnten wir erstmals belegen, dass 30% aller Mammakarzinompatientinnen die Einschlusskriterien für eine genetische Testung erfüllen. Dies verdeutlicht den großen Aufklärungs- und Beratungsbedarf. Daher haben wir ein Konzept zur Sektorenübergreifenden Zusammenarbeit etabliert, welches auch ein Curriculum zur hierfür notwendigen genetischen Kompetenz (genetic literacy) enthält.

Methoden:

Das Curriculum umfasst eine halbtägige Schulung mit Wissenskontrolle und eine ganztägige Hospitation. Bisher nahmen 307 Kolleginnen und Kollegen unserer Kooperationszentren an insgesamt 8 Veranstaltungen teil. Die Resonanz war damit sehr positiv. Die steigende Lernkurve konnte anhand der Wissenskontrolle nachgewiesen werden.

Ergebnisse:

Wir konnten neue Verträge zur besonderen Versorgung mit dem vdek abschließen, die nach erfolgreicher Absolvierung von Curricula und Hospitation auch eine Vergütung für die genetische Aufklärung vorsieht. Zwischenzeitlich haben wir bereits 62 Verträge abgeschlossen

Schlussfolgerungen:

Es besteht ein hoher Bedarf zur Verbesserung der genetischen Kompetenz, den wir mit unserem umfassenden Konzept des Curricula und der sektorenübergreifenden Zusammenarbeit im Rahmen des Pilotprojekts in Köln erfolgreich umgesetzt haben. Das Konzept wird nun auf die gesamten Zentren des Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ausgedehnt.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Konzept zur Verbesserung der genetischen Kompetenz und sektorenübergreifenden Zusammenarbeit

K. Rhiem, E. Hahnen, B. Wappenschmidt, R. K. Schmutzler

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln

Einleitung zum Thema:

- In einem Benchmark-Projekt im Rahmen unseres „Kooperations-Netzwerks erblich gynäkologische Tumoren NRW“ konnten wir erstmals belegen, dass 30% aller Mammakarzinompatientinnen die Einschlusskriterien für eine genetische Testung erfüllen.
- Dies verdeutlicht den großen Aufklärungs- und Beratungsbedarf.
- Daher haben wir ein Konzept zur Sektorenübergreifenden Zusammenarbeit etabliert.
- Dieses beinhaltet auch ein Curriculum zum Erwerb der dafür notwendigen genetischen Kompetenz (genetic literacy).
- Das Konzept wird derzeit auf die gesamten Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ausgeweitet.



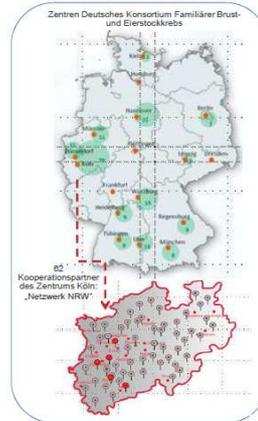
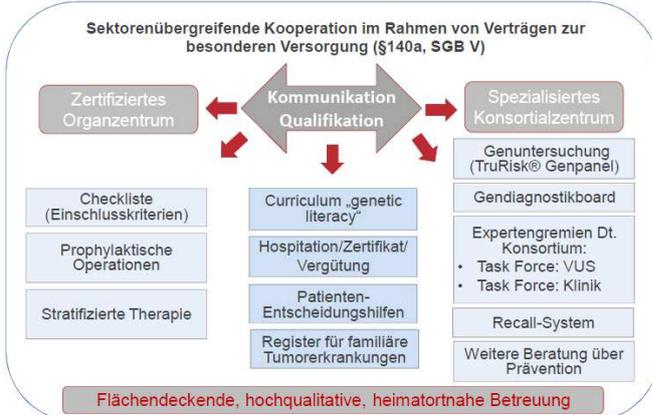
Abteilung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Mammakarzinomambulanz										
2. Brustchirurgie										
3. Gynäkologie										
4. Gynäkologische Onkologie										
5. Pathologie										
6. Radiologie										
7. Radioonkologie										
8. Psychoonkologie										
9. Palliativmedizin										
10. Sonstige										



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Methode:



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Modul „Aufklärung“ im Rahmen der sektorenübergreifenden Verträge

Wir konnten neue Verträge zur besonderen Versorgung nach §140a SGB V mit dem vdek abschließen.
Diese sehen nach erfolgreicher Absolvierung von Curriculum, Wissensabfrage und Hospitation auch eine Vergütung für die genetische Aufklärung vor.
Zwischenzeitlich haben wir bereits 62 Verträge abgeschlossen, 10 Curricula durchgeführt, an denen rund 500 Kollegen/Kolleginnen erfolgreich teilgenommen haben.
Die Zufriedenheit der Kollegen/Kolleginnen mit dem Modul ist sehr hoch. In einer Umfrage haben wir weitere Themen für zukünftige Veranstaltungen erfasst.



Diskussion und Schlussfolgerungen:



TruRisk® Panel – Personalisierte Risikokalkulation beim Nachweis einer Mutation in moderaten Risikogenen: erste Phänotypdaten für die moderaten Risikogen *CHEK2* und *ATM*

N. Herold, K. Rhiem, J. Hauke, S. Kröber, B. Wappenschmidt, E. Hahnen, R. Schmutzler

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Uniklinik Köln, CIO Centrum Integrierte Onkologie Köln

Hintergrund:

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ist durch internationale Projekte (z.B. Perspective und BRIDGES) aktiv an der Identifizierung neuer Risikogene für Brust- und Eierstockkrebs beteiligt. Etwa 25% aller Mamma- und Ovarialkarzinome sind erblich bedingt. *CHEK2* (cell cycle checkpoint kinase 2) blockiert die Zellproliferation und initiiert DNA Reparaturmechanismen nach DNA Doppelstrangbrüchen. *CHEK2* wird als moderat penetrantes Risikogen für Brustkrebs angesehen. Dies basiert vornehmlich auf einer höheren Mutationsnachweisrate in Brustkrebsfällen gegenüber Kontrollen. Die Odds Ratio (OR) wird in der Literatur zwischen 2 (ohne familiäre Belastung) und 3-4 (mit familiärer Belastung) angegeben (Cybulski et al. 2011).

Heterozygote *ATM* Mutationen (Ataxia Telangiectasia) werden ebenfalls als moderat penetrantes Risikogen angesehen.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen OR ist ein Selektionsbias durch Testung von Familien mit erfüllten Einschlusskriterien für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Eine Häufung von Familien mit mehreren genetischen Risikofaktoren ist anzunehmen, welche in oligogenen Erbgängen interagieren könnten. Die Analyse von Familien mit *CHEK2* und *ATM* Mutationen können ein geeignetes Modell für die Darstellung der Hypothese der oligogenen Erbgänge darstellen.

Methoden:

Von den ersten 103 Familien, in denen eine *CHEK2* Mutation im Kölner Zentrum identifiziert wurde, tragen 98 die Foundermutation 1100delC. In zwei Familien wurde eine homozygote *CHEK2* Mutation identifiziert.

In 46 Familien wurde eine *ATM* Mutation identifiziert, davon in einer Familie eine compound heterozygote Mutation in *ATM*.

Um die Hypothese der oligogenen Erbgänge zu überprüfen, wurden die *CHEK2* Mutationsträgerinnen sekundär noch mittels Next Generation Sequencing untersucht, die *ATM* Analysen erfolgten im Rahmen der TruRisk® Genpanelanalysen.

Ergebnisse:

In drei Familien wurde eine Mutation in *BRCA2* und *CHEK2* identifiziert, in einer Familie eine Mutation in *BRCA1* und *CHEK2*. Eine Familie zeigte eine Mutation sowohl in *ATM* und *BRCA2*.

In unserer Präsentation werden wir die ersten Phänotypdaten zu unseren *ATM* Mutationsträgerfamilien darstellen, sowie die Phänotypen der Familien, in denen sowohl eine Hochrisiko- als auch eine moderat penetrante Mutation identifiziert wurde.

Diskussion:

Die Validierung dieser Gene erfolgt unter Anderem im Deutschen Konsortium. Weitere Studien sind erforderlich, um Daten zu diesen selten veränderten Genen (z.B. Phänotyp) zu gewinnen und in klinische Konzepte einfließen zu lassen (z.B. risikoadaptierte Früherkennung, prophylaktische Operationen).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

UNIKLINIK KÖLN Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

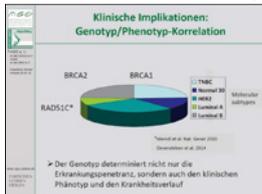
TruRisk®-Genpanel: Personalisierte Risikokalkulation beim Nachweis einer Mutation in moderaten Risikogenen-erste Phänotypdaten für die moderaten Risikogen *CHEK2* und *ATM*

Herold N¹, Rhiem K¹, Hauke J¹, Kröber S¹, Wappenschmidt B¹, Hahnen E¹ und Schmutzler R¹

¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, CIO Centrum Integrierte Onkologie, Uniklinik Köln

Einleitung:

- etwa 30% aller Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen zeigen eine familiäre Belastung
- zu *BRCA1* und *BRCA2* liegen bereits umfangreiche Daten zur Genotyp- Phänotyp- Korrelation sowie validierte Daten zu präventiven Optionen vor (Abb. 1,2,3)
- *BRCA1/2* und bek. moderat penetrante Risikogene erklären in ca. 30% der Familien die Erkrankungen (Abb. 4,5)



Gen	Erstdiagnose BC (Jahre)
<i>BRCA1</i> *	~40
<i>BRCA2</i> *	~50
<i>CHEK2</i>	?
<i>ATM</i>	?

Abb. 2: Erstdiagnosealter

*prophylaktische Adnexektomie
*prophylaktische Mastektomie
*intensivierte Früherkennung

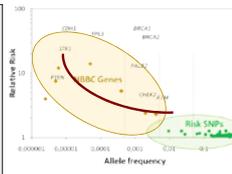
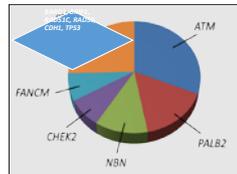


Abb. 1: Klinische Implikationen

Abb. 3: präv. Optionen

Abb. 4: moderate Risikogene

Abb. 5: missing heritability



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

UNIKLINIK KÖLN Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Material und Methoden:

Die getesteten Personen erfüllen die Einschlusskriterien des Dt. Konsortiums. Die Gentestung erfolgte mittels TruRisk®-Genpanel. Im Rahmen dieser Analyse identifizierte Mutationen wurden durch Sanger Sequenzierung überprüft und bestätigt. Die Klassifizierung der Mutationen erfolgte nach Plon et al.

Drei- Generationen- Stammbäume (Abb. 6a-c) wurden erstellt und die identifizierten Mutationen und Phänotypen dokumentiert.

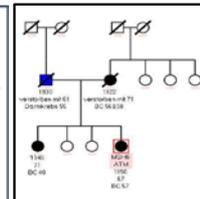
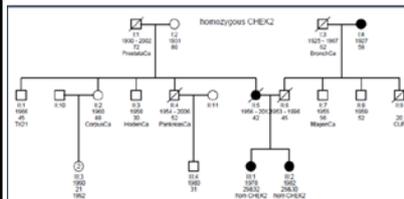
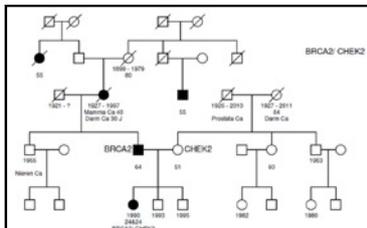


Abb. 6a: *BRCA2/CHEK2*

Abb. 6b: homozygot *CHEK2*

Abb. 6c: *ATM/MSH6*



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

UNIKLINIK KÖLN Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

Ergebnisse:

46 Familien mit *ATM*-Mutationen und 103 Familien mit *CHEK2*-Mutationen wurden identifiziert (Abb. 7). Die Phänotypen wurden dokumentiert. Den Mutationsträgerinnen wurde die Teilnahme am intensivierten Früherkennungsprogramm angeboten.

<i>ATM</i> > 1000 Analysen	n=46	Alter (I) bei ED	c/pT	c/pN	G 1-2-3	ER+	PR+	Her2 neu
LumA/ LumB BC singuläres TNBC Her2neu pos	39	(27-74)	pTis- cT2	pN0-pN2		30	28	-
	1	37	cT2	cN0	0-0-1	-	-	-
	6	(27,29,33, 43,47,53)	cT1- cT2	cN0- pN3a	0-4-2	-	-	6
Kontralaterales ZweitCa (1x TNBC)	7	(35&35)-(61&74)	pTis- pT1c	pN0	2-0-0	4	4	2
OC	2	29&34&42 42&45	pTis&pT1c&rpT3 pTis&pTis	pNx/pN0 pNx/pNx		-	-	-
BC & OC	1	55 856	pT1c pT2a (FIGO IIA)	pN0	0-1-0 0-0-1	0	1	0

Abb. 7	Familien
<i>CHEK2</i> 1100 del C	98
<i>CHEK2</i> , andere	5
homozygot <i>CHEK2</i>	2
<i>ATM</i>	46
compound heterozygot <i>ATM</i>	1

Abb. 7: Anzahl der positiven Familien
Abb. 8: Phänotypen

Legende:
BC Breast Cancer, p pathologisch, c klinisch, T Tumor, N Nodalstatus, G Grading, ER Östrogenrezeptor, PR Progesteronrezeptor, TNBC triple negatives BC, LumA Luminal A, LumB Luminal B, OC Ovarialkarzinom, Rezidiv

Diskussion und Schlussfolgerungen

Weitere Studien sowie die Kollektivierung der Daten in Registern sind erforderlich, um Daten zu diesen selten veränderten Risikogenen (z.B. Phänotyp) zu gewinnen und in risikoangepasste klinische Präventions- und Therapie-Konzepte einfließen zu lassen (z.B. risikoadaptierte Früherkennung, prophylaktische Operationen).

Nachweis einer Keimbahnmutation in *BRG1/SMARCA4* bei einer 27-jährigen Patientin mit einem kleinzelligen Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ

N. Herold¹, K. Rhiem, J. Driesen¹, K. Carrizo², B. Lampe², R. Schmutzler¹

¹ Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Köln,

² Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Florence Nightingale Krankenhaus, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf

Hintergrund:

Das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, SCCOHT) ist der häufigste undifferenzierte maligne Tumor des Ovars vor dem 40. Lebensjahr. Es ist jedoch weder den malignen Keimzelltumoren noch den epithelialen Ovarialkarzinomen zuzuordnen. Histologisch zeichnet es sich durch kleine hyperchromatische Zellen mit schmalem Zytoplasma und hoher Mitoserate aus. Klinisch sind das junge Ersterkrankungsalter, die laborchemische Hyperkalzämie und die ernste Prognose hinweisend. Eine Patientin mit SCCOHT-Diagnose wurde im Rahmen unserer sektorenübergreifenden „Genetik-Sprechstunde“ der beiden Zentren beraten.

Fallbericht:

Eine 27-jährige oGoP stellte sich mit einem glatt berandeten, zystisch soliden Adnextumor vor. Die Tumormarker waren normwertig (CA125 24,6 U/ml; norm <35 U/ml) bzw. diskret erhöht (HE4 80,2 pmol/l; norm <60,5 pmol/l). Laborchemisch zeigte sich eine Hyperkalzämie (3,84 mmol/l). Im Rahmen einer medianen Unterbauchlaparotomie 6/2016 wurde eine linksseitige Adnexektomie durchgeführt. In der endgültigen Histologie sowie der Referenzpathologie zeigte sich ein kleinzelliges Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ. Nach vaginaler Follikelpunktion und Kryokonservierung wurde 8/2016 die fertilitätserhaltende Explorativlaparotomie mit Omentektomie, Appendektomie, Adnexektomie rechts, hoher Ovarialgefäßabsetzung und Exzision des Kontaktperitoneums rechts sowie eine pelviner und paraaortaler Lymphonodektomie durchgeführt, wobei eine makroskopische Tumorfreiheit erzielt werden konnte. Die endgültige Tumorklassifikation lautete pT1a, pNo (0/49), G3. Die Patientin wurde im Nationalen Tumorboard vorgestellt. Adjuvant wurden 4 Zyklen einer Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid verabreicht- in Anlehnung an die Therapie eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Sie ist aktuell tumorfrei.

Methode:

Bei erfüllten Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) wurde die Patientin gemäß Gendiagnostikgesetz aufgeklärt und sie entschied sich für eine Genanalyse mittels TruRisk® Genpanel.

Ergebnis:

Die Genpanelanalyse ergab eine heterozygot vorliegende, pathogene Mutation im *SMARCA4*-Gen, Exon 11, c.1648dupC, p.(Leu550Profs*14). Die Duplikation (dup) eines Cytosins (C) an der Nukleotidposition 1648 (Exon 11) bedingt eine Leserasterverschiebung (fs) im *SMARCA4* Gen. Es resultiert ein vorzeitiger Stopp (*) der Proteinbiosynthese an der 14. Position inklusive der ersten betroffenen Aminosäure (Position 550). Ein Funktionsverlust des Genproduktes ist anzunehmen. Die Ergebnisse der Resequenzierung sowie der LOH Analyse in den Tumorzellen stehen derzeit noch aus. *SMARCA4* ist ein katalytischer Bestandteil des SWI/SNF Komplexes. Dieser Komplex reguliert durch Helicase und ATPase- Aktivitäten kritische Zellprozesse, wie Zellzykluskontrolle, programmierten Zelltod, Zelldifferenzierung, genomische Instabilität und DNA- Reparaturvorgänge. Die Mutation wurde im Expertengremium des DK-FBEK zweitbefundet und die Therapie im Nationalen Tumorboard abgestimmt.

Diskussion:

Die Prognose des SCCOHT ist sehr ungünstig. *SMARCA4* Mutationen wurden beispielsweise auch beim klein- und großzelligen Bronchialkarzinom nachgewiesen. Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz könnte die Entwicklung von Biologicals darstellen, die im Sinne der „Synthetischen Letalität“, zukünftig beim Bronchialkarzinom (mit hoher Inzidenz) und beim SCCOHT als orphan disease analog in einem personalisierten Ansatz eingesetzt werden könnten.

Die weitere Erhebung von klinischen Daten, insbesondere zum Phänotyp ist erforderlich, um gesunden Angehörigen mit Nachweis einer *SMARCA4* Mutation eine qualifizierte Risikokalkulation und -kommunikation zu bieten.

Dieser Case-Report ist ein Beispiel für gelungene sektorenübergreifende Versorgungsabläufe unter Einbeziehung des Expertengremiums des DK-FBEK, der Implementierung von Gendiagnostikboards und des Nationalen Tumorboards. Diese Zusammenarbeit garantiert eine hochqualitative, standardisierte und evidenzbasierte Beratung und Betreuung der Risikopersonen und ihren Angehörigen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

UNIKLINIK KÖLN Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs NATIONALES TUMORBOARD

Nachweis einer Keimbahnmutation in *BRG1/SMARCA4* bei einer 27-jährigen Patientin mit einem kleinzelligen Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT)

Herold N¹, Rhiem K¹, Driesen J¹, Larsen M¹, Carrizo K², Lampe B², Schmutzler R¹

¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, CIO Centrum Integrierte Onkologie, Uniklinik Köln

²Florence Nightingale Krankenhaus Kaiserswerth, Düsseldorf

Einleitung:

- SCCOHT (small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type) zeichnen sich durch ein junges Erstdiagnosealter, eine laborchemische Hyperkalzämie sowie eine ernste Prognose aus. Histologisch sind kleine hyperchromatische Zellen mit schmalem Zytoplasma und hoher Mitoserate wegweisend.
- Eine Patientin mit SCCOHT (pT1a, pN0 (0/49), G3), Hyperkalzämie (3,84mmol/l), wurde im gynäkologischen Krebszentrum Kaiserswerth (Prof. B. Lampe, Society of Pelvic Surgeons), auf Wunsch fertilitätserhaltend operiert. Im referenzpathologischen Befund bestätigte sich das SCCOHT, die adjuvante Therapie mit Cisplatin und Etoposid wurde im Nationalen Tumorboard abgestimmt.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

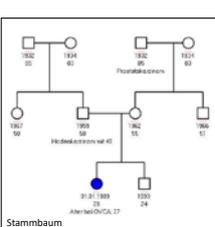
UNIKLINIK KÖLN Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs NATIONALES TUMORBOARD

Patientin/Material und Methoden:

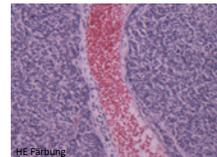
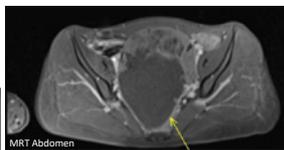
Bei erfüllten Einschlusskriterien des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (DK-FBEK) wurde die Patientin gemäß Gendiagnostikgesetz aufgeklärt. Die Genanalyse erfolgte mittels TruRisk® Genpanel des DK-FBEK incl. der Analyse des Gens *SMARCA4* (Witkowski et al. Nature Genetics 46, 438–443. 2014)

Tumormarker	präoperativ	Norm
CA125	24,5 U/ml	<35U/ml
HE4	80,2 pmol/l	<60,5pmol/l

Tumormarker



LETTERS
Genotype and variant: SMARCA4 mutation characterized small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type
Literaturrecherche



213. Tagung der NWGGG

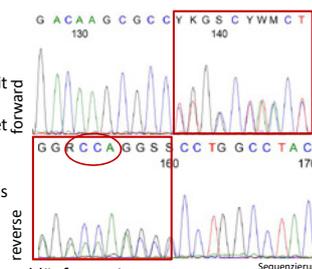
12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Nachweis einer pathogenen Mutation im *SMARCA4*- Gen
- Exon 11, c.1648dupC, p.(Leu550Profs*14) Stoppmutation (*) mit Leserasterverschiebung
- Die Mutation wurde im Expertengremium des DK-FBEK zweitbefundet und als pathogen (IARC class 5 n. Plön) bewertet.
- im Tumor zeigte sich ein LOH (loss of heterozygosity) für *SMARCA4*
- kein Nachweis einer weiteren pathogenen Mutation in den Genen des TruRisk® Genpanels

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Hier ist ein Beispiel für gelungene sektorenübergreifende Versorgungsabläufe gezeigt.
- Die Patientin profitiert von der Kooperation zwischen dem spezialisierten und dem zertifizierten Zentrum insbesondere durch Multigentestung (TruRisk® Genpanel), der Einbeziehung des Gendiagnostikboards und des Expertengremiums des DK-FBEK zu Bewertung der Genvariante sowie Therapiefestlegung durch die Experten des Nationalen Tumorboards.
- möglicherweise Einschluss in Studien mit Entwicklung von *SMARCA4*- assoziierten Biologicals: „Synthetischen Letalität“
- Option der prädiktiven Testung für Angehörige mit der Option der Entlastung oder der prophylaktischen Adnexektomie.



Evaluierung der QTc-Intervalverlängerung in Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach einer Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab

J. Puppe^{1,2*}, D. van Ooyen^{1,2*}, J. Neise^{1,2}, F. Thangarajah^{1,2}, C. Eichler³, C. Fridrich^{1,2}, B. Morgenstern^{1,2}, R. Pfister⁴, P. Mallmann^{1,2}, M. Wirtz^{1,2}, G. Michels⁴

¹ Department of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital Cologne, Cologne,

² CIO Center for Integrated Oncology Cologne/Bonn,

³ Breast Center, Holweide Hospital, Cologne,

⁴ Department III of Internal Medicine, Heart Centre of the University of Cologne, Cologne

* contributed equally

Hintergrund:

Die Hemmung der Angiogenese ist ein wichtiger Therapiansatz für die Behandlung des Ovarialkarzinoms und der monoklonale Antikörper Bevacizumab, welcher gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichtet ist, wird in der Klinik häufig eingesetzt. Dieses Medikament ist potentiell kardiotoxisch und kann eine Hypertonie induzieren. Bisher ist der Effekt von Bevacizumab auf lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen wie der QTc-Intervalverlängerung allerdings unklar.

Patienten und Methoden:

In dieser Machbarkeitsstudie haben wir bei 8 Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht, ob eine Behandlung mit Carboplatin (AUC 6), Paclitaxel (175 mg/m²) und Bevacizumab (15 mg/kg) q21 einen Effekt auf das QTc-Interval hat. Die potentielle Kardiotoxizität wurde durch Symptomatik, transthorakaler Echokardiographie, Elektrokardiographie (EKG) und kardialen Serummarkern vor Therapiebeginn sowie nach 6 Zyklen Chemotherapie erfasst. Um den Einfluß der Interobserver-Variation zu evaluieren, wurde das QTc Interval unabhängig durch einen Kardiologen, Gynäkologen und der automatischen EKG-Software analysiert.

Ergebnisse:

Wir konnten keine abnormalen QTc-Intervalverlängerungen nach einer Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab unabhängig vom Untersucher beobachten. Zusätzlich waren die kardialen Serummarkern nach der Therapie im Normalbereich. Es konnte kein klinisch relevanter Effekt auf die linksventrikuläre systolische Funktion (LVEF) nachgewiesen werden.

Zusammenfassung:

Diese Daten zeigen, dass die Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab keinen signifikanten Einfluss auf das QTc-Interval hat. Auf Grund der kleinen Patientenzahl sind weitere Studien notwendig, um die kardiale Sicherheit von Bevacizumab zu überprüfen.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**Abstract Titel / Autoren:****Evaluierung der QTc-Intervallverlängerung in Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach einer Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab**Julian Puppe^{1,2*}, Deborah van Ooyen^{1,2*}, Jeanne Neise^{1,2}, Fabinshy Thangarajah^{1,2}, Christian Eichler³, Claudius Fridrich^{1,2}, Bernd Morgenstern^{1,2}, Roman Pfister⁴, Peter Mallmann^{1,2}, Marina Wirtz^{1,2}, Guido Michels⁴¹ Department of Gynaecology and Obstetrics, University Hospital Cologne, Cologne, Germany² CIO Center for Integrated Oncology Cologne/Bonn³ Breast Center, Holweide Hospital, Cologne, Germany⁴ Department III of Internal Medicine, Heart Centre of the University of Cologne, Cologne, Germany

* contributed equally

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**Einleitung:**

Die Hemmung der Angiogenese ist ein wichtiger Therapiansatz für die Behandlung des Ovarialkarzinoms und der monoklonale Antikörper Bevacizumab, welcher gegen den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) gerichtet ist, wird in der Klinik häufig eingesetzt. Dieses Medikament ist potentiell kardiotoxisch und kann eine Hypertonie induzieren. Bisher ist der Effekt von Bevacizumab auf lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen wie der QTc-Intervallverlängerung allerdings unklar.

Material und Methoden:

In dieser Machbarkeitsstudie haben wir bei 8 Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht, ob eine Behandlung mit Carboplatin (AUC 6), Paclitaxel (175 mg/m²) und Bevacizumab (15 mg/kg) q21 einen Effekt auf das QTc-Interval hat. Die potentielle Kardiotoxizität wurde durch Symptomatik, transthorakaler Echokardiographie, Elektrokardiographie (EKG) und kardialen Serummarkern vor Therapiebeginn sowie nach 6 Zyklen Chemotherapie erfasst. Um den Einfluß der Interobserver-Variation zu evaluieren, wurde das QTc-Interval unabhängig durch einen Kardiologen, Gynäkologen und der automatischen EKG-Software analysiert.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**Ergebnisse:**

Wir konnten keine abnormalen QTc-Intervallverlängerungen nach einer Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab unabhängig vom Untersucher beobachten. Zusätzlich waren die kardialen Serummarkern nach der Therapie im Normalbereich. Es konnte kein klinisch relevanter Effekt auf die linksventrikuläre systolische Funktion (LVEF) nachgewiesen werden.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Diese Daten zeigen, dass die Behandlung von Ovarialkarzinompatientinnen mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab keinen signifikanten Einfluß auf das QTc-Interval hat. Auf Grund der kleinen Patientenzahl sind weitere Studien notwendig, um die kardiale Sicherheit von Bevacizumab zu überprüfen.

Case Report Anal-, Vulva- und Zervixkarzinom

M.-K. von Wahlde, S. Schäfer, R. Lellé, L. Kiesel, R. Witteler

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Einleitung:

Mit dieser Fallbeschreibung möchten wir das metachrone Auftreten von drei verschiedenen HPV-assoziierten anogenitalen Erkrankungen bei einer Patientin zeigen. Das synchrone Auftreten von Tumoren des weiblichen Genitaltrakts wird mit 0,7-1,8% angegeben; ca. 6,5% der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom entwickeln ein anderes anogenitales Karzinom im Laufe ihres Lebens.

Methoden:

Wir betreuten eine 47-jährige Patientin (G3 P3) mit einem Anal-, Vulva und Zervixkarzinom in der Eigenanamnese.

Ergebnis:

Zwischen den Jahren 2000 und 2016 wurde zuerst die Diagnose eines Analkarzinoms gestellt, welches mit primärer Radiochemotherapie behandelt wurde. Ein Rezidiv 10 Jahre später wurde operativ Ro reseziert. 3,5 Jahre danach erfolgte nach zuvor behandelter VIN III die Diagnose eines mittelgradig differenzierten Vulvakarzinoms. Bei unauffälligem PET-CT wurde die radikale Vulvektomie mit einer plastischen Deckung durch zwei fasziokutane Transpositionsflappen beidseits durchgeführt. Das Tumorstadium wurde mit pT1b (5,5cm) cNo cMo Ro angegeben, sodass die Empfehlung der Tumorkonferenz die Nachsorge war. Ein Jahr später wurde im Rahmen der Nachsorge ein PAP-V Abstrich tief aus der Vagina bei stark eingeschränkten Untersuchungsbedingungen nach Bestrahlung festgestellt. In Narkose wurden blind Proben von der Zervix entnommen. Histologisch wurde die Diagnose eines verhornten Plattenepithelkarzinoms der Zervix mit angrenzenden schwergradigen Dysplasien gestellt. Daraufhin erfolgte per Laparotomie eine modifizierte radikale Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, Inspektion der pelvinen und paraarotalen Lymphknoten, Ureterolyse beidseits und Omentoplastik. Im OP-Präparat waren Reste des zuvor diagnostizierten Zervixkarzinoms nachweisbar. Die Resektionsränder waren frei, die Tumorformel wurde mit pT1a1, Lo, Vo, Ro. Malignitätsgrad: G2 angegeben. Im Rahmen der Tumorkonferenz wurde der Patientin eine Nachsorge empfohlen.

Zusammenfassung:

Bei allen drei Erkrankungen handelt es sich um Karzinome des anogenitalen Trakts, die mit dem HP-Virus assoziiert sind. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Zweitkarzinoms bei ähnlicher Ätiologie und Möglichkeit der Persistenz der Infektion spielt eine gründliche, multidisziplinäre Nach- bzw. Vorsorge eine wichtige Rolle. Die Möglichkeit einer HPV-Impfung nach Erstdiagnose einer HPV-assoziierten Erkrankung sollte in Betracht gezogen werden. Voroperationen und Bestrahlungen stellen bei einem Zweit- bzw. Drittkarzinom im Genitaltrakt eine besondere Herausforderung an den Operateur bei veränderter Anatomie.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Case Report Metachrones Anal-, Vulva- und Zervixkarzinom

von Wahlde, M.-K.; Schäfer, S; Lellé, R; Kiesel, L; Witteler, R

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Einleitung:

Die Inzidenz plattenepithelialer intraepithelialer Neoplasien der anogenitalen Region sind in den letzten Jahren gestiegen und am häufigsten an der Zervix lokalisiert. Vulväre, vaginale und anale intraepitheliale Neoplasien sind seltener. Die Rolle der Hochrisiko humanen Papillomaviren (HPV) in der Pathogenese auch in Bezug auf die respektiven invasiven Karzinome ist gut untersucht (zu Hausen, H Virology (1991)). Multizentrisches Auftreten wird sowohl synchron als auch metachron beobachtet. Retrospektive Studien geben das Risiko für ein synchrones Auftreten von Tumoren des weiblichen Genitaltrakts mit 0,7-1,8% an (Dudnyikova, A et al. Magy Onkol (2012)); ca. 6,5% der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom entwickeln ein anderes anogenitales Karzinom im Laufe ihres Lebens (Fisher, G et al. Gynecol Oncol (1997)). Genomanalysen mittels PCR legen die Möglichkeit einer monoklonalen Evolution der Tumoren von derselben HPV-positiven Läsion nahe (Vinokurova, S. et al. J Natl Cancer Inst 2005), andere Arbeiten beschreiben daneben auch die Möglichkeit einer erhöhten Anfälligkeit der Zellen für eine HPV-Infektion (Hampl, M. et al. J Cancer Res Clin Oncol (2007)). Mit dieser Fallbeschreibung möchten wir das metachrone Auftreten von drei verschiedenen HPV-assoziierten anogenitalen Erkrankungen bei einer Patientin zeigen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Wir betreuen eine 47-jährige Patientin (G3 P3) mit einem Anal-, Vulva und Zervixkarzinom in der Eigenanamnese.

Verlauf der Erkrankung:

- 2000: ED eines Analkarzinoms, Therapie mit primärer Radiochemotherapie
- 2010: Rezidiv des Analkarzinoms, rektoperineale Exstirpation und Anlage eines Anus preater
- 10/2013: Vorstellung bei uns zur Zweitmeinung bei histologisch gesicherter VIN III, Laservaporisation und PE, Nachweis eines mikroinvasiven Karzinoms, perianale Wundheilungsstörung
- 04/2014: erneute PE in Narkose bei klinischem V.a. ein Vulvakarzinom: Histo mit Nachweis eines oberflächlich invasiven Plattenepithelkarzinoms, PET-CT ohne Hinweis auf eine Fernmetastasierung, ing. Lymphknoten a.e. reaktiv verändert
- 04/2014: radikale Vulvektomie mit plastischer Deckung durch 2 faszikuläre Transpositionsflappen bei Vulvakarzinom pT1b (5,5cm) cN0 cM0, T0 (>1cm in alle Richtungen), G2, postoperativ ausgeprägte Wundheilungsstörung, sekundäre Wundheilung mit Anlage eines SPK, Osteomyelitis des Os pubis
- 03/2015: plastische Defektdeckung
- 04/2016: PAP V, konsekutive Knipsbiopsien zeigen ein Plattenepithelkarzinom der Zervix uteri, im PET-CT kein Hinweis für eine Fernmetastasierung
- 06/2016: modifiziert radikale Hysterektomie, Adnexeektomie bds, Exploration der pelvinen und paraaortalen LK, Zystoskopie per explorativer Laparotomie, Histologie: pT1a1 L0 V0 R0, G2, FIGO IB1
- 09/2016: persistierender PAP V, Biopsien in Narkose mit Nachweis einer VAIN ohne eine Invasion, PET CT unauffällig, Kontrolle empfohlen
- 12/2016: persistierender PAP V, erneute Biopsien in Narkose: VAIN III mit Nachweis eines Plattenepithelkarzinoms der Vaginalwand



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Karzinome der Anogenitalregion haben eine gemeinsame Ätiologie: die HPV Infektion. Die Analyse von 130 multizentrischen anogenitalen, intraepithelialen Neoplasien hat gezeigt, dass durchschnittlich 93% der Läsionen HPV positiv waren, darunter am häufigsten Hochrisiko-Typen (s. Abb. 1) (nach Hampl, M. et al. J Cancer Res Clin Oncol (2007)). Das syn- und metachrone Auftreten dieser Karzinome stellt den behandelnden Arzt und Operateur vor besondere Herausforderungen: durch Voroperationen liegt eine veränderte Anatomie vor, eine vorangegangene strahlentherapeutische Behandlung erschwert die Möglichkeit einer plastischen Deckung von Wundflächen und prädisponiert für Wundheilungsstörungen und Zweitmalignome, wie es bei unserer Patientin eingetreten ist (s. Abb. 2).

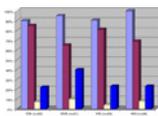


Abb. 1 HPV-DNA Prävalenz (Iliia), Hochrisiko- (ro) und Niedrigrisiko-HPV-Infektion (gelb) und multiple Infektion in anogenitalen Läsionen.



Abb. 2 Postoperativer Befund nach Vulvektomie mit 2 faszikulären Transpositionsflappen: a) direkter postoperativer Befund; b) 1 Monat postoperativ; c) 4 Monate postoperativ; d + e) 2,5 Jahre postoperativ mit intravaginaler Leukoplakie und PAP V

Diskussion und Schlussfolgerungen:

In unserem Fall handelt es sich bei allen drei Erkrankungen um Karzinome der Anogenitalregion, die mit dem HP-Virus assoziiert sind. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Zweitkarzinoms bei ähnlicher Ätiologie und Möglichkeit der Persistenz oder erhöhten Anfälligkeit für eine Infektion spielt eine gründliche, multidisziplinäre Nach- bzw. Vorsorge eine wichtige Rolle. Die Möglichkeit einer HPV-Impfung nach Erstdiagnose einer HPV-assoziierten Erkrankung sollte in Betracht gezogen werden. Voroperationen und Bestrahlungen stellen bei einem Zweit- bzw. Drittkarzinom im Genitaltrakt eine besondere Herausforderung an den Operateur bei veränderter Anatomie.

Ductal carcinoma in situ detection in ultrasound and mammography; size-dependent method inaccuracy

C. Eichler, M. Warm

Brustzentrum Holweide, Köln

Retrospective analysis of breast cancer imaging methods is a common tool to evaluate effectiveness of ultrasound and mammography regarding ductal carcinoma in situ (DCIS). No large number sub-population of pure DCIS has been reported. It is however known that mammography and ultrasound underestimate tumor dimension with increasing tumor size.

This retrospective analysis reviewed the ultrasound and mammography data from 173 DCIS patients at the University of Cologne – Department of Senology, between the years 2007 – 2010. Of these 173 patients, 34 fulfilled the DCIS subgroup analysis requirements and were evaluated in this study.

Overall ultrasound underestimated tumor size in 79.4 % of the time, while overestimating only 20.6 % of the time. Mammography underestimated tumor size in 50 overestimated in 38.2 % and correctly estimating in 11.8 % of the time. Over and underestimation distributions differed drastically above and below a cut-off point of 2 cm actual tumor size, with a significant shift toward severe under-estimation by either method above a tumor size of 2 cm. Mean DCIS size mis-estimation was 3 mm for ultrasound below cm and 6.2mm for mammography.

We support previous findings that ultrasound and mammography lose accuracy with increasing tumor size. Nonetheless, ultrasound may be more useful in DCIS size estimation for tumors below 2 than previously expected.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Ductal carcinoma in situ detection in ultrasound and mammography; size-dependent method inaccuracy

C Eichler^{1,2}, S Abrar¹, J Puppe³, M Arndt³, R Ohlinger⁴, M Hahn⁵, M Warm^{1,3}

1 Breast Center, Municipal Hospital Holweide, Cologne, Germany 2 Department of Gynecology and Obstetrics, Municipal Hospital Holweide, Cologne, Germany 3 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Cologne, Cologne, Germany 4 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Greifswald, Greifswald, Germany 5 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany

Introduction: Retrospective analysis of breast cancer imaging methods is a common tool to evaluate effectiveness of ultrasound and mammography regarding ductal carcinoma in situ (DCIS). No large number sub-population of pure DCIS has been reported. It is however known that mammography and ultrasound underestimate tumor dimension with increasing tumor size. We aimed to quantify this discrepancy.

Method: This retrospective analysis reviewed the ultrasound and mammography data from 173 DCIS patients at the University of Cologne - Department of Senology, between the years 2007 - 2010. Of these 173 patients, 34 fulfilled the DCIS analysis requirements and were evaluated in this study.

Results: Overall ultrasound underestimated tumor size in 79.4 % of the time, while overestimating only 20.6 % of the time. Mammography underestimated tumor size in 50 % overestimated in 38.2 % and correctly estimating in 11.8 % of the time. Over and underestimation distributions differed drastically above and below a cut-off point of 2 cm actual tumor size, with a significant shift toward severe under-estimation by either method above a tumor size of 2 cm. Mean DCIS size mis-estimation (below 2 cm actual tumor size) was 3 mm for ultrasound and 6.2 mm for mammography.

Conclusion: We support previous findings that ultrasound and mammography lose accuracy with increasing tumor size. Nonetheless, ultrasound may be more useful in DCIS size estimation for tumors below 2 cm than previously expected.



213. Tagung der NWGGG

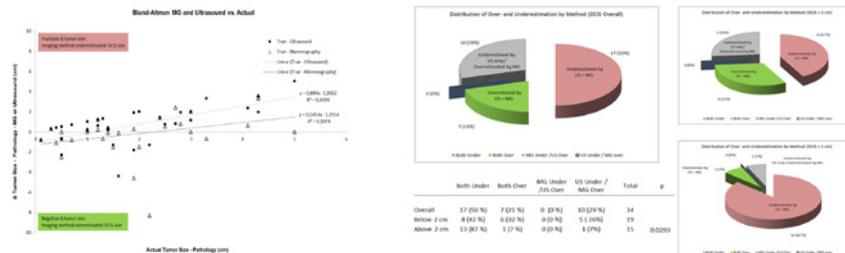
12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

1. Evaluation of method accuracy; ultrasound versus mammography in a pre-therapeutic setting for pure DCIS entities
2. Evaluated imaging inaccuracy based on actual tumor size
3. Evaluate over- and underestimation distributions based on tumor size

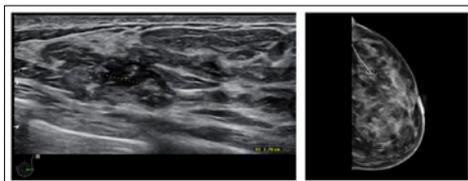
Ergebnisse:



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Conclusion:

This retrospective analysis of our patient collective showed that overall, mammography is slightly superior to ultrasound in pre-operatively estimating actual tumor size in DCIS patients without an invasive component. The following results should be noted.

1. Ultrasound DCIS evaluation is comparable to mammography DCIS evaluation in tumors below 2 cm.
2. For tumors above 2 cm both ultrasound and mammography become exceedingly inaccurate.
3. Distributions between over and underestimation of actual tumor size vary depending on tumor size - above a 2 cm DCIS, both ultrasound and mammography tend to simultaneously underestimate tumor size. We conclude that ultrasound may be more useful in DCIS size estimation for tumors below 2 cm than previously expected.



A head to head comparison between Strattice® – a porcine acellular dermal matrix and Tutomesh® – a bovine pericardium collagen membrane in breast reconstruction in 45 cases

C. Eichler, M. Warm

Brustzentrum Holweide, Köln

The use of acellular dermal matrices (ADM) has become a widely used option in breast reconstruction. A great deal of literature is available, totaling over 2600 ADM reconstructions. Head to head comparisons between Strattice® and Tutomesh® are not yet reported. This is the first comparative clinical data reported on the use of Tutomesh® in breast reconstruction. Postoperative complication rates and costs for these devices were evaluated.

This is a retrospective analysis of a 2-year experience with both Strattice® – a porcine acellular dermal matrix and Tutomesh® – a bovine pericardium collagen membrane in breast reconstruction in 45 cases from 2014 – 2015.

Forty-five patients received a total of 45 implant based reconstructions using Strattice® (18 cases; 40 %) or Tutomesh® (27 cases; 60%). Gross complication rates were 27.8 % for Strattice® and 37.0 % for Tutomesh® including hematoma, postoperative skin irritation, infection, red breast syndrome and revision surgery. The most common complication was postoperative red breast syndrome. Severe complications requiring revision surgery did not differ significantly in patients treated with Strattice® (0 cases, 0 %) compared to Tutomesh® (1 case, 3.7 %).

This retrospective analysis shows similar overall clinical complication rates for Tutomesh® and Strattice®. Severe complication rates are comparable to those reported in literature for both products. Although the retrospective nature of this work limits its clinical impact, it is possible to opt for the cheaper alternative (Tutomesh®).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

A head to head comparison between SurgiMend® - fetal bovine acellular dermal matrix and Tutomesh® - a bovine pericardium collagen membrane in breast reconstruction in 45 cases

Eichler C^{1,2}, Efreмова J^{1,2}, Brunner K³, Kurbacher CM^{4,5}, Gluz O^{6,7}, Puppe J⁵, Warm M^{1,5}

1 Breast Center, Municipal Hospital Holweide, Cologne, Germany 2 Department of Gynecology and Obstetrics, Municipal Hospital Holweide, Cologne, Germany 3 Department of Senology, Clinic for Senology, Osnabrueck, Germany 4 Clinic Center Bonn-Friedensplatz, Bonn, Germany 5 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Cologne, Cologne, Germany 6 West German Study Group (WSG), Moenchengladbach, Germany 7 Breast Center Niederrhein Moenchengladbach, Germany

Introduction: The use of acellular dermal matrices (ADM) has become a widely used option in breast reconstruction. A great deal of literature is available, totaling over 3200 ADM reconstructions. Head to head comparisons between SurgiMend® and Tutomesh® are not yet reported. This is the first comparative clinical data reported on the use of Tutomesh® in breast reconstruction. Postoperative complication rates and costs for these devices were evaluated.

Methods: This is a retrospective analysis of a 2-year experience with both SurgiMend® - fetal bovine acellular dermal matrix and Tutomesh® - a bovine pericardium collagen membrane in breast reconstruction in 45 cases from 2014 - 2015.

Results: Forty-five patients received a total of 45 implant based reconstructions using SurgiMend® (18 cases; 40%) or Tutomesh® (27 cases; 60%). Gross complication rates were 27.8% for SurgiMend® and 37.0% for Tutomesh® including hematoma, postoperative skin irritation, infection, red breast syndrome and revision surgery. The most common complication was postoperative red breast syndrome. Severe complications requiring revision surgery did not differ significantly in patients treated with SurgiMend® (0 cases, 0%) compared to Tutomesh® (1 case, 3.7%).

Conclusions: This retrospective analysis shows similar overall clinical complication rates for Tutomesh® and SurgiMend®. Severe complication rates are comparable to those reported in literature for both products. Although the retrospective nature of this work limits its clinical impact, it is possible to opt for the cheaper alternative (Tutomesh®).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- This analysis is a retrospective review of a single center experience, 2014 to 2016, with both SurgiMend® - fetal bovine acellular dermal matrix and Tutomesh® - a bovine pericardium collagen membrane in breast reconstruction in 45 cases.
- Surgical interventions included both oncological and plastic subcutaneous mastectomies.
- 45 patients had immediate implant based reconstructions.
- 18 patient received SurgiMend® based reconstructions.
- 27 patients received Tutomesh® reconstruction.



Fig 1. SurgiMend® PRS (TEI, Biosciences, Inc., Boston, MA, USA) is derived from fetal bovine dermal collagen. This image shows a fenestrated 10 x 15 cm ADM.



Fig 2. Tutomesh® (Tutogen Medical GmbH, 91077, Neunkirchen am Brand, Germany). The image shows the fenestrated equivalent to Figure 1.

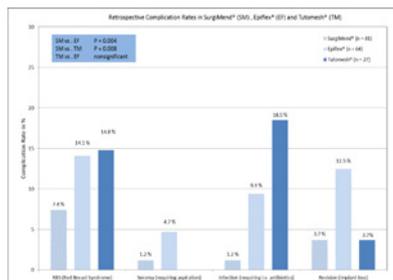


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



	SurgiMend®		Tutomesh®		p-value*
	n	%	n	%	
Patients	18		27		
Oncological Intervention	17	94.4	24	88.9	
Aesthetic Surgery	1	5.6	3	11.1	0.92
Smoking	3	16.7	8	29.6	
Chemotherapy	10	55.6	18	66.7	
Radiation	9	50.0	14	51.8	
Diabetic	1	5.6	0	0	0.53
Average Age	49.8 ± 12.3		49.5 ± 9.8		0.41
Average BMI	22.6 ± 3.4		22.4 ± 3.6		0.19
Complications	5	27.8	10	37.0	0.75
Post Operative Redness**	3	16.7	10	37.0	
Red Breast Syndrome	3	16.7	4	14.8	0.25
Seroma requiring aspiration	0	-	0	-	
Infection requiring i.v. antibiotics	1	5.6	5	18.5	0.42
Hematoma	1	5.6	0	-	0.84
Immediate Revision Surgery***	0	-	1	3.7	0.81
Subsequent Revision Surgery****	4	22.2	6	22.2	0.79

* Pearson chi-squared, Fisher's exact probability test, or t test (two-tailed) whenever appropriate
 ** Diurnal Postoperative Redness - no intervention required
 *** Revision surgery due to wound dehiscence, hematoma etc. (within 30 days)
 **** Revision surgery due to capsular contracture, tumor recurrence etc. (more than 6 months post OP)

Conclusion:

This retrospective analysis shows similar overall clinical complication rates for Tutomesh® and SurgiMend®. It is the only head-to-head comparison of Tutomesh® in breast surgery available today. Severe complication rates are comparable to those reported in literature for both products. Although the retrospective nature and limited numbers of this work limits its clinical impact, Tutomesh® offers a viable and cost effective option in ADM supported breast reconstruction.

TruRisk® Genpanelanalyse: Hohe Mutationsprävalenzen in zusätzlichen Risikogenen bei BRCA1/2-negativen Indexpatientinnen mit familiärem Brust- und/oder Eierstockkrebs

J. Hauke, K. Keupp, B. Wappenschmidt, K. Rhiem, R. Schmutzler, E. Hahnen

Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln

Bei etwa 24% der familiären Brustkrebsfälle (familial breast cancer, fBC) und Eierstockkrebsfälle (familial ovarian cancer, fOC) werden pathogene BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen. Die Prävalenzen von Mutationen in weiteren Risikogenen sind hingegen nur unzureichend untersucht.

2.468 konsekutive BRCA1/2- und CHEK2 c.1100delC-negative fBC und fOC Indexfälle wurden mittels des vom Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (German Consortium for Hereditary Breast- and Ovarian Cancer; GC-HBOC) entwickelten TruRisk® Genpanels untersucht (Agilent SureSelect XT, QXT). Alle Indexfälle erfüllen die Einschlusskriterien für die genetische Testung. Die Sequenzierungen erfolgten auf Illumina Geräten (MiSeq, NextSeq, HiSeq). Für die bioinformatischen Analyse der Rohdaten wurde die SeqPilot Software Version 4.2.2 (JSI), die SophiaDDM Version 3.5.0.12 Software (Sophia Genetics) oder die in-house Pipeline des Cologne Center for Genomics verwendet (varpipe_v2.X). Der Nachweis größerer Deletionen/ Duplikationen (copy number variations, CNVs) ist in dieser Auswertung noch nicht erfasst.

Die Auswertung von 23 mit fBC/fOC assoziierten Genen (ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, FAM175A, FANCM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, RINT1, STK11, TP53, XRCC2) zeigte 191 Mutationsträgerinnen (IARC class 4/5 Mutationen) in insgesamt 2.468 untersuchten Patientinnen (7,7%). Interessanterweise konnten wir in den familiären Fällen eine hohe Zahl an Mutationen in ATM (n=29; 1,4%) nachweisen. Zusätzlich waren Mutationen in PALB2 (n=27), NBN (n=9), CHEK2 (n=14), BARD1 (n=9), BRIP1 (n=10) sowie RAD51C (n=11) häufig. Zusätzlich konnten wir FANCM (n=17) als neues für BC prädisponierendes Gen bestätigen. In den Genen MLH1, MRE11A, PTEN, STK11 und XRCC2 konnten hingegen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv keine Mutationen nachgewiesen werden.

Es zeigte sich eine hohe Mutationsprävalenz in den weiteren Risikogenen bei den hier untersuchten Indexfällen. Dies verdeutlicht den Zusatznutzen der Multigenanalyse im Vergleich zur alleinigen BRCA1/2-Testung. Obwohl für einige der neuen Risikogene erste belastbare Daten erhoben wurden ist die Datenlage für viele Gene z.B. zu den altersabhängigen Erkrankungsrisiken oder Genotyp-Phänotypkorrelation noch unzureichend. Erkrankungsrisiken sind genspezifisch und häufig niedriger als für BRCA1/2 Mutationsträgerinnen. Für die übrigen Gene müssen die altersabhängigen Erkrankungsrisiken in prospektiven Kohortenstudien ermittelt werden, welche eine wesentliche Aufgabe des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs gemeinsam mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern darstellen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf




Abstract Titel / Autoren:

TruRisk® Genpanelanalyse: Hohe Mutationsprävalenzen in zusätzlichen Risikogenen bei BRCA1/2-negativen IndexpatientInnen mit familiärem Brust- und/oder Eierstockkrebs (PO 2.3)

Jan Hauke, Katharina Keupp, Barbara Wappenschmidt, Kerstin Rhiem, Rita Schmutzler und Eric Hahnen
Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln

Einleitung:

- Bei etwa 22% der familiären Brust- und Eierstockkrebsfälle werden pathogene BRCA1/2 Mutationen nachgewiesen.
- Die Prävalenzen von Mutationen in weiteren Risikogenen sind hingegen bislang nur unzureichend untersucht.
- Seit Mitte 2015 werden Genpanelanalysen von den Zentren des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs angeboten.

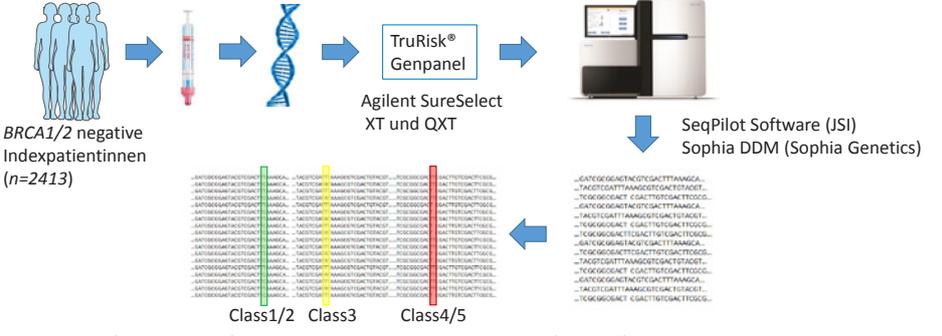


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf




Material und Methoden:



Klassifizierung gemäß Richtlinien des Deutschen Konsortiums (Class1-5)



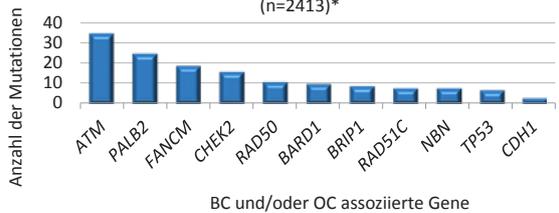
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf




Ergebnisse:

Indexpatientinnen aus BC und BC/OC Familien (n=2413)*



BC und/oder OC assoziierte Gene
* BRCA1/2 und CHEK2 1100 delC negativ

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Hohe Mutationsprävalenz in den weiteren Risikogenen
- Für die Kerngene in weiteren 4000 Patientinnen des Konsortiums bestätigt
- Datenlage zu den altersabhängigen Erkrankungsrisiken und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen noch unzureichend
- Für die übrigen Gene müssen die altersabhängigen Erkrankungsrisiken in prospektiven Kohortenstudien ermittelt werden. Dies ist eine wesentliche Aufgabe des Konsortiums gemeinsam mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern

- 180 Mutationsträgerinnen (7,5%) in den 23 untersuchten Genen.
- 4,4% (5,8%) in den "Kerngenen"
- 3,1% in 10 weiteren Genen
- Keine Mutationen in *MLH1*, *MRE11A*, *PTEN*, *STK11* und *XRCC2*

Entwicklung eines integrierten Versorgungsmoduls „BRCA-Diagnostik“ zur Feststellung einer Therapierelevanz mit dem PARP-Inhibitor Olaparib beim rezidierten platin-sensitiven HSOC

J. Giesecke, K. Rhiem, B. Markiefka, B. Wappenschmidt, V. Hübbel, R.K. Schmutzler

Uniklinik Köln, Köln

Aufgrund der Zulassung von Olaparib als erstem Vertreter der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren beim BRCA-assoziierten, platinsensitiven high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv (HSOC) entstehen neue Herausforderungen für die BRCA-Testung. Insbesondere die Testung auf primär somatische Mutationen im Tumorgewebe erfordert eine besondere Expertise in der Bewertung von BRCA1/2-Mutationen, um Über- wie Untertherapien bei inkorrekten Bewertungen zu vermeiden.

Für eine ausschließlich auf somatischer Ebene erfolgende BRCA-Testung ergeben sich folgende 5 Probleme:

1. große genomische Alterationen, die rund 6 % aller in Deutschland gefundenen Mutationen ausmachen, können mit NGS im Tumorgewebe derzeit nicht nachgewiesen werden und bedürfen einer Analyse im Blut der Patientinnen.
2. Bei zusätzlicher familiärer Belastung reicht die alleinige BRCA1/2-Diagnostik nicht aus, da die familiäre Situation damit nicht hinreichend geklärt ist.
3. Rund 80% aller im Tumor nachgewiesenen Mutationen sind Keimbahn-Mutationen. Derzeit lässt sich allerdings eine rechtssichere Lösung für somatische genetische Veränderungen, die Rückschlüsse auf Keimbahnmutationen zulassen, auf der Grundlage des geltenden Gendiagnostikgesetzes nicht konstruieren.
4. Vielfach verwendete computerbasierte Mutations-Prädiktionsprogramme bewerten rund 30% der gefundenen Varianten als falsch positiv.
5. Häufigkeit und Spektrum rein somatischer Mutationen sowie die Wirksamkeit von Olaparib ist bisher nicht belegt und verlangt weiterer Forschung.

Im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Köln haben wir gemeinsam mit der Referenzpathologie (Prof. Büttner) ein integriertes Versorgungsmodul zur Gentestung und Bewertung der genetischen Varianten entwickelt, das den o.g. Punkten Rechnung trägt.

Das hier dargestellte Versorgungsmodul stellt einen Lösungsweg für die dargestellten Probleme dar und geht über das Beispiel der familiären Brust- und Eierstockkrebsdisposition hinaus, das hier als paradigmatisch betrachtet werden kann.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Entwicklung eines integrierten Versorgungsmoduls "BRCA-Diagnostik" zur Feststellung einer Therapierrelevanz mit dem PARP Inhibitor Olaparib beim rezidierten platinumsensitiven HSOC

J. Giesecke¹, K. Rhiem¹, B. Markiefka², B. Wappenschmidt¹, N. Herold¹, V. Hübbel¹, R. Schmutzler¹

¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Zentrum für Molekulare Medizin Köln (ZMMK), Universitätsklinikum Köln, ²Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Hintergrund und Problemstellung

Aufgrund der Zulassung von Olaparib als erstem Vertreter der Wirkstoffklasse der PARP-Inhibitoren beim BRCA-assoziierten, platinumsensitiven high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv (HSOC) entstehen neue Herausforderungen für die BRCA-Testung. Insbesondere die Testung auf primär im Tumorgewebe vorhandene Mutationen (Abb. 2b) erfordert eine besondere Expertise in der Bewertung von BRCA1/2-Mutationen, um Über- sowie Untertherapien zu vermeiden.

Für eine ausschließlich im Tumorgewebe erfolgende BRCA-Testung ergeben sich folgende 5 Herausforderungen:

1. Große genomische Alterationen, die rund 3-5% aller in Deutschland gefundenen BRCA-Keimbahnmutationen ausmachen, können mit NGS (next generation sequencing) im Tumorgewebe derzeit nicht sicher nachgewiesen werden. Daher ist zur Identifikation dieser Mutationen eine zusätzliche Blutanalyse notwendig (Abb. 2a).
2. Bei einer familiären Belastung reicht die alleinige BRCA1/2-Diagnostik nicht aus, da diese Gene nur in ca. 25% aller familiären Fälle ursächlich sind und die Situation für die Angehörigen damit nicht hinreichend geklärt ist. Daher ist in diesen Fällen eine Panelanalyse indiziert.

Hintergrund und Problemstellung

3. Die alleinige Bewertung von Varianten durch computerbasierte Mutations-Prädiktionsprogramme führt in bis zu 30% der Fälle zu falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen.
4. Häufigkeit und Spektrum rein somatischer Mutationen, sowie die Wirksamkeit von Olaparib sind bisher nicht belegt und verlangen weiterer Forschung.
5. Rund 80% aller im Tumor nachgewiesenen Mutationen sind Keimbahnmutationen. Derzeit lässt sich allerdings eine rechtssichere Lösung für somatische genetische Veränderungen, die Rückschlüsse auf Keimbahnmutationen zulassen, auf der Grundlage des geltenden Gendiagnostikgesetzes nicht konstruieren.

Ergebnisse

Im Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs Köln haben wir gemeinsam mit der Referenzpathologie des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs (Prof. R. Büttner) ein integriertes Versorgungsmodul (Abb. 1) zur Genterung und Bewertung der genetischen Varianten entwickelt, das den o.g. Punkten 1 bis 4 Rechnung trägt. Punkt 5 wird in einem weiteren Forschungsprojekt (Verbundprojekt SYSKON, FKZ01GP1407 A-D, Huster et al.) adressiert.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

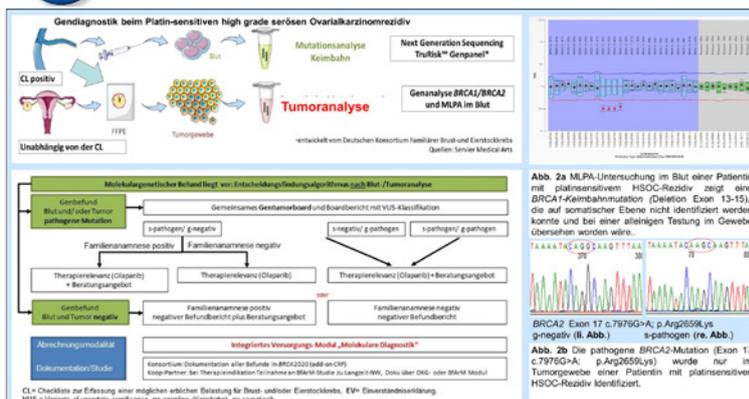


Abb. 2a MLPA-Untersuchung im Blut einer Patientin mit platinumsensitivem HSOC-Rezidiv zeigt eine BRCA1-Keimbahnmutation (Deletion Exon 13-15), die auf somatischer Ebene nicht identifiziert werden konnte und bei einer alleinigen Testung im Gewebe übersehen worden wäre.

Abb. 2b Die pathogene BRCA2-Mutation (Exon 17 c.7976G>A; p.Arg2659Lys) wurde nur im Tumorgewebe einer Patientin mit platinumsensitivem HSOC-Rezidiv identifiziert.



Zusammenfassung Das hier dargestellte Versorgungsmodul stellt einen Lösungsweg für die medizinischen und technischen Herausforderungen der molekulargenetischen Diagnostik zur Feststellung einer Therapierrelevanz von PARPi beim platin-sensitiven HSOC Rezidiv dar. Es kann darüber hinaus ein Paradigma für zukünftige gengetriebene Diagnostik-/Therapiemodule darstellen.



Ergebnisse zur Umfrage nach Fortbildungsbedarf zum familiären Brust- und Eierstockkrebs

A. Scherer¹, J. Lorenz¹, K. Rhiem¹, S. Wesselmann², R. Schmutzler¹

¹ Uniklinik Köln, Köln,

² Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin

Im Rahmen der neuen sektorenübergreifenden Versorgung wurde am Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs ein Fortbildungsmodul entwickelt, das bei den Kooperationspartnern des Kölner Zentrums auf große Resonanz stieß. Im EU-geförderten Horizon2020 Projekt BRIDGES (Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing) wurde nun eine Online-Umfrage durchgeführt, um weiteren Schulungsbedarf zu erheben. Die Ergebnisse sollen in eine Ausweitung des Fortbildungsmoduls in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) eingehen.

Zwischen Oktober und Dezember 2016 wurden die Mitglieder der DKG per Email eingeladen, an der Online-Umfrage teilzunehmen, die aus insgesamt sechs Teilen bestand:

1. Erfahrungen in der Beratung und Testung von Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs,
2. Einschätzung von Krebsrisiken und Risikokalkulationsmodelle,
3. Umgang mit Präventionsmaßnahmen,
4. Nutzerfreundlichkeit des Risikokalkulationsprogramms BOADICEA,
5. Fortbildungswünsche und
6. Demographische Angaben.

Insgesamt füllten 111 Personen den Online-Fragebogen aus, 75 dieser Datensätze waren vollständig.

Die Teilnehmer der Studie waren zu 50,7% weiblich, 80,8% waren zwischen 40 und 60 Jahre alt. 95,7% waren Gynäkologen und 50% gaben an, mehr als 20 Jahre Patientenerfahrung zu haben. Die wichtigsten Fortbildungswünsche betrafen den Umgang mit Varianten unklarer Signifikanz (IARC-Class 3) (MW=4,13, Likert Skala 1=keine Information gewünscht – bis 5=Information sehr gewünscht), die Verwendung von Risikomodellen (MW=3,87) und die klinische Interpretation von Testergebnissen (MW=3,73).

Auf Grundlage dieser Umfrageergebnisse soll in den nächsten Monaten das bestehende Fortbildungsprogramm weitergeführt und den Wünschen der Teilnehmer angepasst werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse zur Umfrage nach Fortbildungsbedarf zum familiären Brust- und Eierstockkrebs

J. Lorenz¹, A. Scherer¹, S. Wesselmann², K. Rhiem¹, R.K. Schmutzler¹

¹ Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Uniklinik Köln, Deutschland

² Deutsche Krebsgesellschaft, Berlin, Deutschland

Einleitung:

Im Rahmen der neuen sektorenübergreifenden Versorgungsstrukturen (§140a, SGB V) wurde am Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs ein Fortbildungsmodul zur genetischen Aufklärung bei einer familiären Brust- und Eierstockkrebsbelastung entwickelt und bereits zum 10. Mal für die Kolleginnen und Kollegen der kooperierenden zertifizierten Zentren erfolgreich durchgeführt. Im EU-geförderten Horizon2020 Projekt BRIDGES (Breast Cancer Risk after Diagnostic Gene Sequencing) wurden nun durch eine Online-Umfrage der weitere Schulungsbedarf und Fortbildungswünsche auf diesem Gebiet erhoben. Die Ergebnisse fließen in eine Optimierung des Fortbildungsmoduls in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) ein.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Zwischen Oktober und Dezember 2016 wurden die Mitglieder der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) per Email eingeladen, an der Online-Umfrage teilzunehmen, die aus insgesamt sechs Teilen bestand:

1. Erfahrungen in der Beratung und Testung von Frauen mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs
2. Einschätzung von Krebsrisiken und Risikokalkulationsmodelle
3. Umgang mit Präventionsmaßnahmen
4. Nutzerfreundlichkeit des Risikokalkulationsprogramms BOADICEA
5. Fortbildungswünsche
6. Demographische Angaben

Anzahl TeilnehmerInnen: 116 (79 vollständige Datensätze)

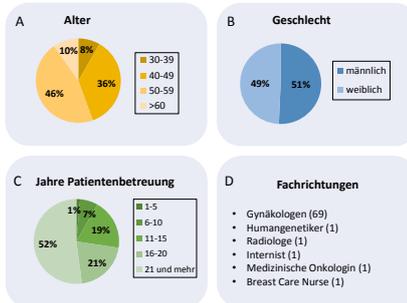


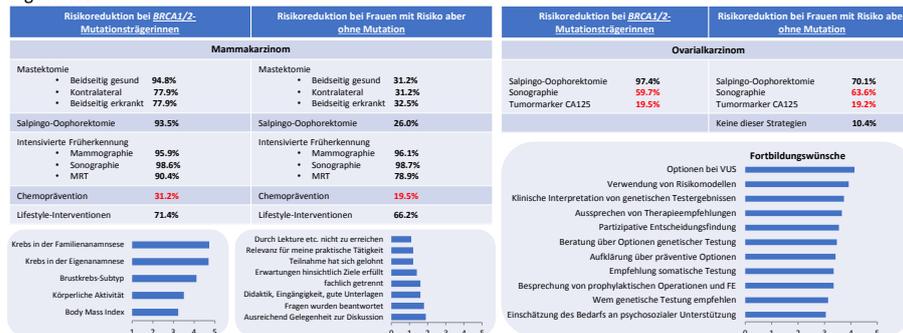
Abb. A-D: Basisdaten zu Umfrage-Teilnehmerinnen



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Auf Grundlage dieser Umfrageergebnisse wird in den nächsten Monaten das bestehende Qualifikationsprogramm zur genetischen Aufklärung bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs in Zusammenarbeit mit der DKG erweitert und auch den Wünschen der Teilnehmerinnen angepasst.



„Lachen hilft!“ – Verbesserung der Lebensqualität für Brustkrebspatientinnen in der Nachsorge

R. Lewin

Frauenarztpraxis, Düsseldorf

Die Behandlung des Brustkrebses, eine der häufigsten, bösartigen, weiblichen Krebserkrankungen, hat sich spezialisiert, differenziert und individualisiert. Die positive Folge sind gute Heilungs- und Überlebensraten. In der Nachsorge werden betroffene Frauen lebenslang von ihrem behandelnden Gynäkologen betreut. Hier sollen Erkrankung, Behandlung und Behandlungsfolgen aufgearbeitet werden und die Lebensqualität der Patientin wiederhergestellt werden. Hilfe bei der Wiedererlangung der Lebensqualität wird auch von den Fachgesellschaften (AGO) gefordert und ist in deren Leitlinien aufgenommen worden. Eine Maßnahme mit belegter Wirkung, ein Sport- oder Bewegungsangebot, versagt allerdings häufig, wo Patientin vor ihrer Erkrankung keine positiven Erfahrungen mit Bewegung machen konnten, wo sie durch Komorbiditäten, Adipositas oder Depressionen beeinträchtigt sind. Hier wird ein für diese Patientinnen adäquates Angebot gesucht. Es wird angenommen, dass Lachyoga einerseits ein niederschwelliges Bewegungsangebot darstellt, andererseits eine anhaltend positive Auswirkung auf Lebenszufriedenheit und Lebensqualität bewirkt. Lachyoga ist eine Kombination aus Yoga-Atemübungen und speziellen Lachübungen.

In einer 10-wöchigen Intervention mit wöchentlicher Anwendung a 60 Minuten wurden 20 Patientinnen nach Abschluss der Primärtherapie untersucht werden. Es wurden positive und negativer Affektivität, Lebensqualität, Fatigue, Depressivität und Stress vor, nach Abschluss der Intervention und 6 Monate nach Beginn der Intervention durch Fragebögen untersucht: Neben sozio-demografischen Daten auch klinische Daten zur bisherigen Therapie. Die Patientinnen erhielten folgende Fragebögen:

PANAS: international genutztes Instrument zur Hervorhebung psychometrischer Parameter,

SWLS: erfasst Lebenszufriedenheit als subjektives Ganzes. Gute Validität, Reliabilität und Sensibilität,

BDI (Beck Depression Inventory) erfasst Depressivität,

PSS10 (Perceived Stress Scale) erfasst Stresswahrnehmung, 10 Punkte,

FACT B/FACIT SP (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spirituality).

Die am häufigsten benutzten Fragebögen zur Erfassung der Wirkung von Bewegungstherapie auf Lebensqualität von Krebspatienten. Es werden 4 Dimensionen gesundheitsbezogener Lebensqualität erfasst. (physisches-, soziales-, emotionales- und funktionelles Wohlbefinden. Der FACT-B umfasst auch als 5. Dimension brustkrebspezifische Beschwerden. Der FACIT-SP erfasst das spirituelle Wohlbefinden.

FACIT F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) dient zur Erfassung von subjektiv wahrgenommener Schwäche und Energielosigkeit, Fatigue.

3 Messzeitpunkte: T1 vor Intervention, T2 unmittelbar nach Intervention und T3 6 Monate nach Beginn

Die Studie wurde in der Uni-Frauenklinik Düsseldorf durchgeführt. Die Daten liegen zum augenblicklichen Zeitpunkt nicht vor werden jedoch zum Zeitpunkt des Kongresses verfügbar sein. Die Resonanz innerhalb des Patientinnenkollektives war sehr gut. Eine 2. Studiengruppe ist für Anfang dieses Jahres geplant.

Es wird angenommen, dass Lachyoga eine anhaltend positive Auswirkung auf Lebenszufriedenheit und Lebensqualität auf Patientinnen nach Brustkrebs hat.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

„Lachen hilft!“

Studie zur Untersuchung der Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen in der Nachsorge
Strukturiertes Anwendungsprogramm von Lachyoga
Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf/Frauenarztpraxis Rüdiger Lewin

Im Fokus der Nachsorge von Brustkrebspatientinnen steht die Lebensqualität. Nach Abschluss der Primärbehandlung leiden noch viele Frauen unter Angst, Unsicherheit, Schmerzen und Beeinträchtigung sozialer Kontakte. Ein wichtiges Element zur Verbesserung der Lebensqualität stellt die Bewegungsförderung dar. Allerdings bewegt sich ca. ein Drittel der betroffenen Frauen nach Diagnose **nicht** oder **weniger** als vor der Diagnose. Dies liegt häufig am Alter, an der Depressivität und an möglichen Begleiterkrankungen der Patientin.

Es wird angenommen, dass Lachyoga ein niederschwelliges Bewegungsangebot mit positiver psychotroper Wirkung darstellt. Lachyoga ist eine Kombination von leichten Yoga-Stellungen und Lachübungen. Lachyoga wurde von dem indischen Arzt Madan Kataria erstmals 1995 inauguriert. Hierbei wird vollkommen ohne Grund gelacht, mit Augenkontakt, lauter und länger als üblicherweise. Die Übungen bestehen aus spielerischem Lachen, Lachspielen und rhythmisches Klatschen, ergänzt von Atem- und Entspannungsübungen.

In einer 10-wöchigen Interventionsstudie wurde Lebensqualität, Lebenszufriedenheit, positive und negative Affekte, Stresswahrnehmung und Depressivität an 18 Patientinnen nach Brustkrebs gemessen. Die Studie zeigte einen positiven Trend in der globalen Lebensqualität und dem seelischen Wohlbefinden. Signifikant positive Unterschiede gab es im körperlichen Wohlbefinden und der Funktionalität. Die Lebenszufriedenheit und die Depressivität zeigten ebenfalls im Follow-up signifikant bessere Werte.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Methode:

10 strukturierte Lachyogaanwendungen

Messzeitpunkte:

Prä, Post und Follow-up

Messinstrumente:

- FACT-B
 - FACIT-SP
 - FACIT-F
 - PANAS
 - BDI
 - SWLS
 - PSS-10
- } Lebensqualität
- } Psychometrie





213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Positiver Trend in der globalen Lebensqualität und seel. Wohlbefinden

Signifikante positive Veränderungen für körperl. Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit

Signifikante positive Veränderungen für Lebenszufriedenheit, Depressivität, Stresswahrnehmung

Keine Beeinflussung von Spiritualität und Fatigue

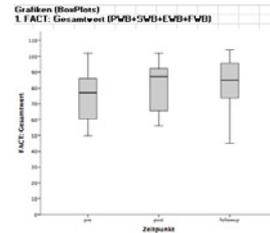
Wilcoxon-Test

Statistik für Test		Z	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
FACT-G: Körperliches Wohlbefinden (FUJ) - FACT-G: Körperliches Wohlbefinden (PRE)		-2,00	0,043
FACT-G: Verhältnis zu Freunden (FUJ) - FACT-G: Verhältnis zu Freunden (PRE)		-0,44	0,658
FACT-G: Seelisches Wohlbefinden (FUJ) - FACT-G: Seelisches Wohlbefinden (PRE)		-1,74	0,082
FACT-G: Funktionsfähigkeit (FUJ) - FACT-G: Funktionsfähigkeit (PRE)		-3,75	0,000
FACT-G: Gesamtwert (FUJ) - FACT-G: Gesamtwert (PRE)		-1,94	0,053
FACT-R: Gesamtwert (FUJ) - FACT-R: Gesamtwert (PRE)		-1,85	0,064

Ein strukturiertes Lachyoga-Anwendungsprogramm zeigte tendenziell positive Veränderungen für die globale Lebensqualität und das seelische Wohlbefinden bei Patientinnen nach Brustkrebs. Für körperliches Wohlbefinden, Funktionsfähigkeit, Lebenszufriedenheit, Depressivität und Stresswahrnehmung wurden im Follow-up signifikant günstigere Ergebnisse erreicht. Keine Änderungen gab es im spirituellen Wohlbefinden und der Fatigue.

Untersucht wurde eine kleine Gruppe (n=18), die Zahlen sind daher nur richtungsweisend. Weitere Studien müssen zum Beleg folgen.

Lautes und langes Lachen ist anstrengend. Es wird daher angenommen, dass Lachyoga ein geeignetes, niederschwelliges Bewegungsprogramm für Brustkrebspatientinnen darstellt. Es ist einfach und ressourcenschonend durchzuführen, es ist stimmungsaufhellend, macht Patientinnen autark und führt zu einem schnellen Wirkeintritt. Gerade Patientinnen, die sonst kein Sportprogramm durchführen würden, können davon profitieren.

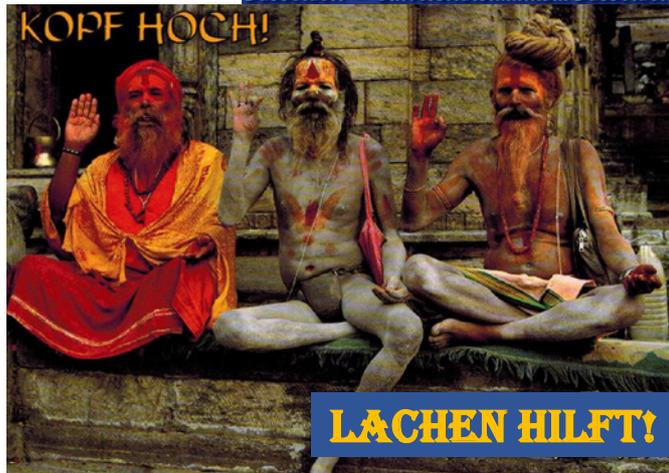


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

**VIELEN DANK FÜR
IHRE
AUFMERKSAMKEIT !**



Persistenz zirkulierender Tumorzellen direkt nach und zwei Jahre nach adjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit früher Brustkrebserkrankung – Ergebnisse der SUCCESS Studien

B. Jäger¹, T. Fehm¹, P. Fasching², T. Friedl³, W. Janni³, B. Rack⁴

¹ Universität Düsseldorf, Düsseldorf,

² Friedrich-Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg,

³ Universitätsklinikum Ulm, Ulm,

⁴ Universitätsklinikum LMU München – Campus Innenstadt, München

Hintergrund

Daten zur prognostischen Relevanz zirkulierender Tumorzellen (CTCs) bei Patientinnen mit früher Brustkrebserkrankung verdichten sich. Wir haben die Persistenz von CTCs direkt nach und 2 Jahre nach Chemotherapie anhand molekularer Tumorsubtypen in den SUCCESS-Studien ausgewertet.

Methoden

SUCCESS A und C sind randomisierte Phase III Studien, die Patientinnen mit nodal-positivem oder high-risk nodal negativem, adjuvanem Mammakarzinomeinschließen. In beiden Studien wurden je zwei Chemotherapieregime verglichen: FEC-DOC (3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel) mit FEC-DG (3 Zyklen FEC gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel/Gemcitabine) in SUCCESS A und in der SUCCESS C Studie FEC-DOC mit einem anthrazyklin-freiem Schema (6 Zyklen Docetaxel/ Cyclophosphamid). In beiden Studien schließt sich eine zweite Randomisation an: 2 vs. 5 Jahre Zometa (SUCCESS A) oder 2 Jahre einer individuellen Lebensstilintervention-Programms vs. allgemeiner Lebensstil-Beratung (SUCCESS C). Endokrine und HER2-zielgerichtete Therapien wurden in beiden Studien je nach Tumorbiologie gegeben. Zu vordefinierten Zeitpunkten wurde 23ml Venenblut auf Vorhandensein von CTCs mittels CellSearch System (Veridex, USA) überprüft (Cut-off ≥ 1 CTC). Dabei werden Zellen nach immunomagnetischer Anreicherung mit anti-EpCam-Antikörpern mit Antikörpern gegen CK8/18/19 und anti-CD45 zur Unterscheidung von Leukozyten markiert. Die molekularen Subtypen wurden als luminal-A-like (Hormonrezeptor positiv, G1 oder 2), luminal-B-like (Hormonrezeptor positiv, G3), HER2-positiv und triple-negativ definiert.

Ergebnisse

Direkt nach Chemotherapie waren 17,5% (584/3344, range 1-124 CTCs) und 2 Jahren nach Chemotherapie 17,2% (233/1352, range 1-99) CTC-positiv. Die CTC-Positivitätsrate direkt nach Chemotherapie unterschied sich signifikant unter den molekularen Subtypen (chi-square test, $p < 0,001$): Patientinnen mit HER2-positivem Tumor hatten häufiger CTCs im Blut (26,3%, 105/400) als Patientinnen mit luminal-A-like (15,4%, 283/1842), luminal-B-like (17,7%, 142/802) oder triple-negativen Tumoren (18,0%, 54/300). Zwei Jahre nach Chemotherapie unterschied sich die CTC-Positivität nicht signifikant unter den molekularen Subtypen (chi-square test, $p = 0,463$). Die CTC-Positivitätsraten waren 15,7% (96/613; luminal-A-like), 19,1% (49/256; luminal-B-like), 17,2% (51/296; HER2-positiv) und 19,8% (37/187; tripel-negative Tumore).

Zusammenfassung

Unsere Daten bestätigen, dass CTCs nach adjuvanter Standardtherapie persistieren können. Direkt nach Chemotherapie, scheinen CTCs bei Patientinnen mit HER2-positivem Tumor häufiger aufzutreten im Vergleich zu anderen molekularen Subtypen. 2 Jahre nach Chemotherapie konnte keine Unterschiede ausgemacht werden. Diese Ergebnisse könnten einen Hinweis auf eine gute Effektivität der HER2-zielgerichteten Therapie gegenüber persistierender CTCs sein.

Isolation of Viable CTCs from Leukapheresis Product via Parsortix System

F. Meier-Stiegen¹, A. Franken¹, R. Lampignano¹, N.H. Stoecklein², T. Fehm¹, H. Neubauer¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf,

² Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Düsseldorf

Solid tumors are constantly releasing cells into the circulatory system. They are genotypically and phenotypically different from the primary tumor. Most of these circulating tumor cells (CTCs) are either not proliferating or die. Thus, viable CTCs are of high interest to obtain therapeutically relevant information. Their low frequency of less than 50 CTCs per 7.5 ml blood is one of the main limiting factors to obtain viable CTCs for further characterization. To overcome this challenge we tested to isolate viable CTCs from leukapheresis products from metastasized breast cancer patients.

Leukapheresis targets mononuclear cells of up to 25 l of the peripheral blood. Afterwards CTCs were enriched from two ml apheresis product (100.000 to 200.000 cells) with 6.5 µm cassettes of the Parsortix system. In this system CTCs are captured based on their less deformable nature and larger size compared to other blood components. In previous studies with Parsortix system an average capturing rate of 63% ±17.8 for MCF-7 cells was measured.

Checking of the cassette by immunofluorescence staining after processing revealed a harvesting rate of more than 99%. We could obtain viable CTCs for two out of three leukapheresis samples where CTCs have been detected by CellSearch®. Subsequently these cells were grown in serum free medium with 4% oxygen and were observed to form spheres. These conditions allowed culturing them for several months. Immunofluorescence analysis revealed DAPI and cytokeratin positivity and CD45 and EpCAM negativity of these cells.

Altogether leukapheresis is an alternative method to obtain greater numbers of viable CTCs. Following enrichment with Parsortix system maintains their viability and enables their usage for further functional studies.

BRCA-Mutationsnachweis beim Triple-negativem Mammakarzinom und negativer Familienanamnese

T. Kaleta¹, D. Niederacher¹, N. Rahner², K. Loosen², T. Fehm¹, A. Vesper¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Düsseldorf,

² Institut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der BRCA-Mutationsfrequenz bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNMC) und negativer Familienanamnese. Diese erfüllen aktuell nicht die Einschlusskriterien für eine Gentestung entsprechend der Kriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC).

Im Zeitraum von 08/2014 bis 09/2016 wurden 84 kaukasische Patientinnen im Alter von 32 bis 76 Jahren auf eine BRCA-Mutation untersucht. Bei allen Patientinnen lag ein TNMC vor. Die Mutationsanalyse erfolgte retrospektiv mittels NextGen-Sequencing (MiSeq, Illumina).

In unserem Patientenkollektiv wiesen 11 % (9/84) eine pathogene BRCA1-Mutation auf. Der Altersdurchschnitt unserer Patientinnen betrug 51,9 Jahre ($\pm 10,7$ SD). 44 % aller BRCA1-Mutationsträgerinnen erkrankten im Alter unter 40 Jahren. 22% aller BRCA1-Mutationsträgerinnen erkrankten an einem beidseitigen TNMC. Im Gesamtkollektiv zeigten sich in 12 % der Fälle (10/84) pathogene Mutationen.

Die Daten bestätigen entsprechend der aktuellen Literatur die Häufung von BRCA1-Mutationsträgerinnen unter den TNMC, insbesondere bei jungen Frauen (< 40 Jahren). Die Zusammenführung der Daten im Rahmen des GC-HBOC ist notwendig, um selektive Kriterien für eine BRCA-Testung bei TNMC-Patientinnen bzw. das TNMC als eigenes Einschlusskriterium festzulegen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

BRCA-Mutationsnachweis beim Triple-negativem Mammakarzinom und negativer Familienanamnese

Kaleta T¹, Niederacher D¹, Rahner N², Loosen K², Cierna B², Fehm T¹, Vesper AS¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
² Institut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf

Einleitung

Die Prävalenz des triple-negativen Mammakarzinoms (TNMC) beträgt etwa 11-20% (3, 4). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Anteil der **BRCA-Mutationen** beim TNMC etwa **10-15%** beträgt (1, 9, 14). Das triple-negative (TN) Mammakarzinom ist durch das Fehlen der Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron, sowie einem negativen HER2/neu-Status charakterisiert. BRCA1-mutationsassoziierte Mammakarzinome sind bis zu 80 % TN oder entsprechen dem Basal-like-Phänotyp (2), sind jedoch keinesfalls identisch mit dem Basal-like-Phänotyp (10). Insgesamt sind beim TNMC die Möglichkeiten der Systemtherapie auf eine Chemotherapie beschränkt. Beim frühen TNMC ist insbesondere die **neoadjuvante Chemotherapie** Mittel der Wahl (6), das bei pCR eine hervorragende Prognose aufweist (7). Das fortgeschrittene TNMC hat insbesondere bei der TN-Metastase die schlechteste Prognose (8). Die zielgerichtete Therapie mit einem PARP-Inhibitor bei BRCA-Mutationsträgerinnen scheint vielversprechend zu sein.

Zur Identifizierung einer (Keimbahn-) Mutation in den BRCA1/2- (sowie CHEK 2- und RAD51C-) Genen bei Patientinnen mit TNMC ohne positive Familienanamnese für hereditären Brust- und Eierstockkrebs, führen wir deshalb ein molekulares Screening durch.

In der Literatur ist ein **Zusammenhang zwischen jungem Erkrankungsalter, TNMC und BRCA-Mutationen** beschrieben (1, 5).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der BRCA-Mutationsfrequenz sowie weiterer sog. „core“-Gene bei Patientinnen mit triple-negativem Mammakarzinom (TNMC) und negativer Familienanamnese. Diese erfüllen nicht die Einschlusskriterien für eine Gentestung entsprechend der Kriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Methodik

- Im Zeitraum von 08/14 bis 09/16 untersuchten wir retrospektiv **84 kaukasische Patientinnen im Alter zwischen 32 und 76 Jahren** mittels NextGen-Sequencing (MiSeq, Illumina) auf eine BRCA1/2- Mutation, bei allen Patientinnen lag ein TNMC vor. Bei 38 Patientinnen wurde neben der BRCA1/2- auch eine CHEK2- und RAD51C-Analyse durchgeführt.
- In keinem der Fälle lag eine positive Anamnese für familiäres Mamma-und/oder Ovarialkarzinom entsprechend den Kriterien des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs (GCHBOC) vor.

Ergebnisse

In unserem Patientenkollektiv wiesen **11 % (9/ 84) eine pathogene BRCA1-Mutation** auf. Insgesamt fanden sich in **12% der Fälle (10/ 84) pathogene Mutationen** (Abb. 1). Der Altersdurchschnitt unserer Patientinnen lag bei 51,9 Jahren ($\pm 10,7$ SD).

3.5 % der Patientinnen (3/ 84) wiesen eine als nicht pathogen zu klassifizierende Mutation (IARC class 3) im BRCA1-Gen sowie 2.5 % (2/ 84) der Patientinnen eine nicht pathogene Varianten im BRCA2-Gen auf.

Eine BRCA-negative Patientin (1/ 38) war CHEK 2 positiv (2.6 %).

82 % (69/84) der Patientinnen zeigten weder pathogene, noch unklare Varianten in den betreffenden Genen.

44 % aller BRCA1-Mutationsträgerinnen erkrankten im Alter unter 40 Jahren. 22% aller BRCA1-Mutationsträgerinnen erkrankten an einem **beidseitigen TNMC**. Eine Patientin (ohne BRCA-Mutationsnachweis) war Z. n. Mantelfeldbestrahlung bei Morbus Hodgkin.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

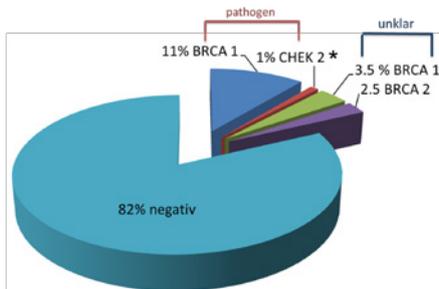


Abb. 1: Mutationsfrequenz der Patientinnen mit TNMC (n= 84). *CHEK2- und RAD51C-Mutationen wurden in 38/ 84 Patientinnen untersucht. Bezogen auf das Gesamtkollektiv wurde eine (1%) CHEK2-Mutation detektiert.

Diskussion

In unserem Kollektiv finden sich 11 % BRCA-positive TNMC. Hierbei handelt es sich **ausschließlich um Mutationen im BRCA1 Gen**. Das deckt sich gut mit den meisten Studien (1, 9, 11). Der Großteil der BRCA-positiven TNMC finden sich bei **jungen Frauen (< 40 Jahren)**. Diese Altersverteilung ist in der Literatur an vielen Stellen beschrieben (1, 5, 12).

Für eine zielgerichtete Therapie mit PARP-Inhibitoren ist der Nachweis einer BRCA-Mutation Voraussetzung. In unserem Kollektiv sind die Mutationsnachweise retrospektiv erfolgt. Dadurch können Prävalenzdaten bezogen auf die Mutationsträgerschaft verfälscht sein. Prospektive Daten zeigen unabhängig vom Alter und einer familiären Anamnese bei ca. 11 % der TNMC den Nachweis einer prädisponierenden BRCA-1 Mutation, bei durchschnittlichem Erkrankungsalter von 40,2 Jahren (13). Neben BRCA-Mutationen sind auch andere Gene (u.a. CHEK 2, RAD51C) von Bedeutung, hier zeigen sich Mutationen in etwa 3.7% aller TNMC (14).

Die Zusammenführung der Daten im Rahmen des GC-HBOC ist notwendig, um selektive Kriterien für eine BRCA-Testung bei TNMC-Patientinnen bzw. das TNMC als eigenständiges Einschlusskriterium festzulegen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Literatur

- (1) Sharma et al.: Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat* (2014) 145:707-714.
- (2) Sorlie et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* (2001) 98:10869-10874.
- (3) Rakha et al.: Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes. *Clin Cancer Res* (2009) 15:2302-2310.
- (4) Rakha et al.: Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* (2007) 109:25-32.
- (5) Greenup et al.: Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol* (2013) 20:3254-3258.
- (6) Goldhirsch et al.: Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* (2013) 24:2209-2225.
- (7) Cortazar et al.: Meta-analysis results from the collaborative trials in neoadjuvant breast cancer (CTNeoBC). *Cancer Res* (2012) 72(24, Suppl):S1-S11.
- (8) Wuerstlein et al.: Biopsy of metastases impacts treatment choice and patient outcome in breast cancer – final results of the WSG/DETECT PRIMET study. *Cancer Res* (2013) 73 (Suppl):P5-04-02.
- (9) Gluz et al.: Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Ann Oncol* (2009) 20:1913-1927.
- (10) Dawson et al.: Triple negative breast cancers: clinical and prognostic implications. *Eur J Cancer* (2009) 45(Suppl 1):27-40.
- (11) Mavaddat et al.: Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Res* (2010) 12:R28.
- (12) Young et al.: The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* (2009) 9:86.
- (13) Fostira et al.: Prevalence of BRCA1 mutations among 284 women with triple-negative breast cancer. 2010 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* (2011) 28(15 Suppl).
- (14) Couch et al.: Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* (2014) 32.

Multi-Genanalyse mit dem TruRisk™-Genpanel beim familiären Brust- und Eierstockkrebs

T. Kaleta¹, D. Niederacher¹, N. Rahner², B. Cierna², T. Fehm¹, A. Vesper¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Düsseldorf,

² Insitut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf

Am Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs Düsseldorf wird seit dem 01.10.2015 das TruRisk™-Genpanel des Deutschen Konsortiums für familiären Brust und Eierstockkrebs (GCHBOC) zur genetischen Diagnostik bei Risikofamilien angewandt. Zusätzlich zur Analyse der 10 „Core Gene“ werden weitere 24 Gene im Rahmen wissenschaftlicher Projekte des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs hinsichtlich Mutationsfrequenzen und klinischer Relevanz dieser Gene validiert.

Das TruRisk™-Genpanel untersucht sog. core Gene, hierzu gehören neben BRCA1, BRCA2, CHEK2 und RAD51C die Gene RAD51D, TP53, CDH1, NBN, PALB2, ATM. Alle an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Index-Patientinnen (n=462), die bzw. deren Familien die Kriterien des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs für eine Genanalyse erfüllt haben, werden ab 01.10.2015 mit dem TruRisk™-Genpanel in unserem Zentrum getestet. Die aus DNA Proben der Patientinnen hergestellten Sequenzierungs-Libraries erfolgte nach dem „SureSelec QXT“ Protokoll (Agilent) und basiert auf einer Transposase mediieren DNA-Fragmentierung und einem „Capture“ Anreicherungsverfahren der zu analysierenden Gensequenzen der 34 Gene („target-region“) des TruRisk™-Genpanels.

Insgesamt wurden (Stand Mitte September 2016) 462 TruRisk™-Genpanel-Analysen ausgewertet. Hierbei wurden in 9.5% (44/ 462) der Indexanalysen pathogene BRCA1/2-Mutationen (Klasse 4 oder 5 nach IARC-System) identifiziert, in weiteren 6.3% (29/ 462) der Fälle wurden pathogene Mutationen in den „core“-Genen nachgewiesen. Unklare Varianten (UVs, IARC Klasse 3) wurden in 2.6 % (12/ 462) der Indexpersonen in den BRCA1/2-Genen sowie in 11.5% (53/ 462) der Fälle in den „core“-Genen nachgewiesen. In 3.9 % (18/ 462) der Fälle wurden unklare Varianten in den Genen des erweiterten Panels nachgewiesen. In 66.2 % (306/ 462) wurden weder pathogene, noch unklare Varianten nachgewiesen.

Die erste Auswertung der in unserem Zentrum bislang durchgeführten TruRisk™-Genpanel-Analysen bestätigen die erwarteten niedrigen Mutationsfrequenzen der weiteren „core Gene“ (neben BRCA1/2 und CHEK2) sowie eine vergleichsweise hohe Anzahl an „Unclassified Variants“ mit unklarer klinischer Relevanz.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Multi-Genanalyse mit dem TruRisk™-Genpanel beim familiären Brust- und Eierstockkrebs

Kaleta T¹, Niederacher D¹, Rahner N², Loosen K², Cierna B², Fehm T¹, Vesper AS¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
² Institut für Humangenetik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf

Einleitung

Am Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs Düsseldorf wird seit dem 01.10.2015 das TruRisk™-Genpanel (Abb. 1a) des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs (GC-HBOC) zur genetischen Diagnostik bei Risikofamilien angewandt. Zusätzlich zur Analyse der 10 „core Gene“ werden weitere 24 Gene (Abb. 1b) im Rahmen wissenschaftlicher Projekte des GC-HBOC hinsichtlich Mutationsfrequenzen und klinischer Relevanz dieser Gene validiert.

Alle an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankten Index-Patientinnen, die bzw. deren Familien die Kriterien des GC-HBOC für eine Genanalyse erfüllt haben, werden ab dem 01.10.2015 mit dem TruRisk™-Genpanel in unserem Zentrum getestet.

In die Auswertung hier wurden die Analyseergebnisse (n= 462) bis Mitte September 2016 einbezogen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Methodik

Die Herstellung der Sequenzierungs-Libraries aus DNA-Proben der Patientinnen erfolgte nach dem „SureSelec QXT-Protokoll (Agilent)“ und basiert auf einer Transposase-medierten DNA-Fragmentierung und einem „Capture“-Anreicherungsverfahren der zu analysierenden Gensequenzen der 34 Gene („target-region“) des TruRisk™-Genpanels.

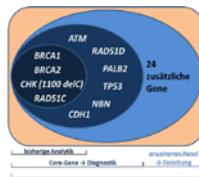


Abb. 1a: Schematische Darstellung des TruRisk™-Genpanels.

Gene erweitertes TruRisk-Panel

MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
BARD1	BRIP1	ERCC2	FAM175A
FANCA	FANCL	FANCM	GPRC5A
MAP3K1	MRE11A	MUTYH	MYCT1
PIK3CA	PPM1D	PTEN	RAD50
RINT1	SMARCA4	STK11	XRCC2

Abb. 1b: 24 weitere Gene des TruRisk™-Genpanels.

Ergebnisse

Insgesamt wurden (Stand Mitte September 2016) 462 TruRisk™-Genpanel-Analysen ausgewertet (Abb. 2-3). Hierbei wurden in 9.5% (44/ 462) der Indexanalysen pathogene BRCA1/2-Mutationen (Klasse 4 oder 5 nach IARC-System) identifiziert, in weiteren 6.3% (29/ 462) der Fälle wurden pathogene Mutationen in den „core“-Genen nachgewiesen. Unklare Varianten (UVs, IARC Klasse 3) wurden in 2.6 % (12/ 462) der Indexpersonen in den BRCA1/2-Genen sowie in 11.5% (53/ 462) der Fälle in den „core“-Genen nachgewiesen. In 3.9 % (18/ 462) der Fälle wurden unklare Varianten in den Genen des erweiterten Panels nachgewiesen. In 66.2 % (306/ 462) wurden weder pathogene, noch unklare Varianten nachgewiesen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

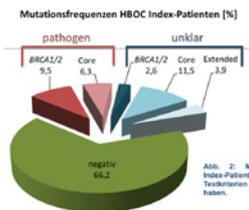


Abb. 2: Mutationsfrequenzen der Index-Patientinnen, die die Testkriterien des GC-HBOC erfüllt haben.

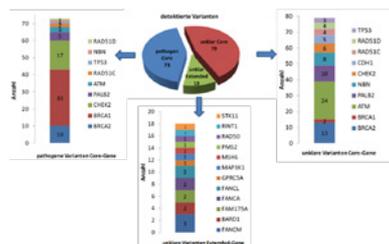


Abb. 3: Detaillierte Auflistung der detektierten Varianten im TruRisk™-Genpanel (170/462).

Diskussion

Die erste Auswertung der in unserem Zentrum bislang durchgeführten TruRisk™-Genpanel-Analysen bestätigen die erwarteten niedrigen Mutationsfrequenzen der weiteren „core Gene“ (neben BRCA1/2 und CHEK2) sowie eine vergleichsweise hohe Anzahl an „Unclassified Variants“ mit unklarer klinischer Relevanz. In unserer Auswertung finden sich insgesamt 73 pathogene Mutationen in 462 HBOC-Patientinnen/Indexanalysen (16 %), wobei 60 Mutationen allein in den BRCA1, BRCA2 und CHEK2 nachgewiesen wurden. Darüber hinaus konnten wir 79 Varianten (17 %) unklarer klinischer Signifikanz in den Core-Panel-Genen sowie 18 Varianten (4 %) unklarer klinischer Signifikanz in den Genen des erweiterten Panels detektieren. Daher erscheint eine weitere Charakterisierung von Varianten unklarer klinischer Signifikanz im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs zur Reklassifizierung in pathogene oder benigne Varianten notwendig.

BRIP1 – Risikogen für erblichen Brustkrebs?

N. Weber-Lassalle, B. Blümcke, L. Richters, J. Hauke, E. Hahnen, R. Schmutzler

Universitätsklinik Köln, Köln

BRIP1 (BRCA1-interacting protein C-terminal helicase 1), auch bekannt als BACH1, spielt eine entscheidende Rolle bei der DNA Reparatur. Biallelische Keimbahnmutationen im BRIP1-Gen führen zu einer Fanconi-Anämie. Pathogene monoallelische Mutationen im BRIP1-Gen wurden bislang hauptsächlich mit Ovarialkarzinomen assoziiert und zeigten hierfür ein moderates Risiko. Der Einfluss auf das Brustkrebsrisiko ist bisher unklar. Seal et al. berichteten von einem relativen Risiko für Brustkrebs von 2,0 (95%CI= 1,2 – 3,2; P = 0,012), während die Ergebnisse von Easton et al. keine signifikante Assoziation zwischen pathogenen BRIP1-Mutationen und Brustkrebs zeigten. Um den Einfluss von pathogenen BRIP1-Mutationen auf das Brustkrebsrisiko bei familiären Fällen zu untersuchen, führten wir eine Fall-Kontroll-Studie mit reinen Brustkrebs-Indexpatientinnen durch.

Als Kandidatengen wurde BRIP1 auf das TruRisk® Gen-Panel des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs aufgenommen und im Rahmen der Keimbahnanalysen bei Verdacht auf familiären Brust- und/oder Eierstockkrebs mitausgewertet. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse wurden insgesamt 1.343 familiäre Brustkrebs-Indexpatientinnen ohne pathogene Veränderungen in BRCA1/BRCA2 auf Mutationen im BRIP1-Gen untersucht. Dafür wurden Next Generation Sequencing (NGS; Illumina NextSeq) und Sanger Sequenzierung (zur Bestätigung der Mutation) angewendet. Als Kontrollgruppe haben wir die „European Americans“ aus der neuen Datenbank „Fabulous Ladies Over Seventy“ (FLOSSIES) herangezogen und diese Daten mit unseren verglichen.

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse konnten wir 4 trunkierende Mutationen (p.Leu922*, p.Tyr800*, p.Arg581*, p.Glu502Valfs*9) in 5 Indexpatientinnen (davon tragen zwei die p.Tyr800* Mutation) identifizieren. Die Mutationsträgerfrequenz unserer Kohorte liegt somit bei 0,37% (5/1.343), während die Mutationsträgerfrequenz der Kontrollkohorte (FLOSSIES) 0,15% (11/7.325) beträgt. Damit können wir bislang eine odds ratio (OR) von 2,5 (95%CI=0,75289 – 7,72599; P= 0,08127) für das Mammakarzinom zeigen. Zusätzlich zu den 4 trunkierenden Mutationen haben wir eine missense Mutation (c.139C>G) in 4 Indexpatientinnen gefunden. Eine funktionelle Studie von Cantor et al. belegt, dass diese Mutation zu einem kompletten Funktionsverlust von BRIP1 führt. Diese Mutation taucht in unserer Kohorte häufiger auf (4/1.343) als in den Kontrollen (FLOSSIES) (5/7.325).

Diese Daten deuten darauf hin, dass BRIP1 ein moderates Risikogen für Brustkrebs ist. Die Zusammenschau der widersprüchlichen Ergebnisse belegt, dass weitere prospektive Studien mit größeren Kohorten nötig sind, um eine endgültige Aussage darüber treffen zu können.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

BRIP1 - Risikogen für erblichen Brustkrebs? (PO 2.11)

Nana Weber-Lassalle¹, Britta Blümcke¹, Lisa Richters¹, Jan Hauke¹, Eric Hahnen¹, Rita Schmutzler¹

(1) Zentrum familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Universitätsklinikum Köln

Einleitung:

BRCA1-interacting protein C-terminal helicase 1 (BRIP1)

- spielt eine entscheidende Rolle bei der DNA Reparatur
- biallelische Keimbahnmutationen: Fanconi-Anämie
- monoallelische Keimbahnmutationen: moderates Risiko für Ovarialkarzinom¹
- Einfluss auf das Brustkrebsrisiko ist bisher inkonsistent
 - Seal et al.: relatives Risiko für Brustkrebs von 2,0 (KI: 1,2–3,2; P = 0,012)²
 - Easton et al.: keine Assoziation mit Brustkrebs³

1. Ramos SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBS1 genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11). doi:10.1093/jnci/djv214.
2. Seal S, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat. Genet.* 38, 1239–1241 (2006)
3. Easton, D. F. et al. No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *J. Med. Genet.* 1–12 (2016). doi:10.1136/jmedgenet-2015-103529

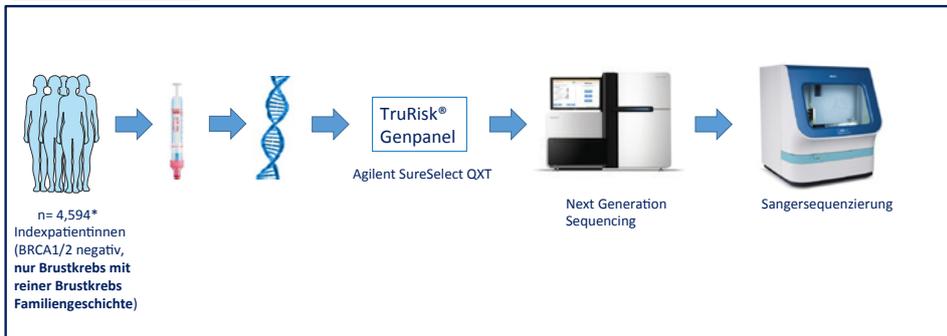
PO 2.11 - Nana Weber-Lassalle - 12.05.17



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:



* German Consortium for hereditary breast and ovarian cancer (GC-HBOC)

PO 2.11 - Nana Weber-Lassalle - 12.05.17



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Tabelle 1: Fall-Kontroll-Studie mit Hinblick auf trunkierende BRIP1 Mutationen in Brustkrebsindexpatientinnen mit reiner Brustkrebs Familiengeschichte

Fälle	Mutation	Kohorte	Trägerfrequenz (%)			
GC-HBOC	7	4.594	0,15			
Kontrollen	Mutation	Kohorte	Trägerfrequenz (%)	Odds Ratio	p-Wert	95%-Konfidenzintervall
EXAC	45	26.489	0,17	0,9	0,78864	0,36973-2,06984
CCG, AGEDECODED	9	2.051	0,44	0,3	0,02775	0,11639-1,01354
LIFE	1	568	0,18	0,9	0,89232	0,10783-19,01801
FLOSSIES	11	7.325	0,15	1,0	0,97596	0,35601-2,81937

Diskussion und Schlussfolgerungen: BRIP1 ist nicht mit Brustkrebs assoziiert

PO 2.11 - Nana Weber-Lassalle - 12.05.17



Progesterone Receptor Membrane Component 1 is Phosphorylated upon Progestin Stimulation and Interacts with Estrogen Receptor α -Coregulator Prohibitin-2 in Breast Cancer Cells

F. Meier-Stiegen¹, M. Willibald¹, H. Seeger², A. Mueck², T. Fehm¹, H. Neubauer¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Düsseldorf, Duesseldorf,

² Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen

Menopausal hormone therapy, using estrogen and synthetic progestins, is associated with an increased risk of developing breast cancer. The effect of progestins on breast cells is complex and not yet fully understood. Understanding the activation mechanism of progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) by progestins might be of help, gaining deeper insight into the mode of action of progestins on breast cells and the often reported phenomenon of elevated breast cancer rates upon progestin-based hormone therapy.

In previous in vitro and in vivo studies we found different progestins to increase the proliferation of PGRMC1-overexpressing MCF7 breast cancer cells, suggesting a possible role of PGRMC1 in transducing membrane-initiated progestin signals. In the present study, we aimed to further investigate the activation mechanism of the receptor upon progestin signals.

Here we report that treatment of MCF7/PGRMC1 cells with the progestin norethisterone (NET) induces phosphorylation of the receptor at the Casein Kinase 2 (CK2) phosphorylation site Ser181 and protein-protein interaction with Estrogen Receptor α -coregulators Prohibitin-1 (PHB1) and Prohibitin-2 (PHB2) and FK506 binding protein 5 (FKBP5). Further, point mutation of the Ser181 phosphorylation site in MCF7/PGRMC1 cells impaired proliferation upon NET treatment.

This study gives further insight into the mechanism of differential phosphorylation of the receptor and confirms our earlier hypothesis that phosphorylation of the CK2 binding site is essential for activation of the receptor upon progestin binding. It further suggests an important role of PGRMC1 in the progression of breast cancer in progestin-based hormone replacement therapy.

DETECT V – Analyse der Expression des Estrogen- sowie des HER2-Rezeptors bei zirkulierenden Tumorzellen von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

F. Meier-Stiegen¹, D. Niederacher¹, W. Janni², T. Fehm¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf,

² Universitätsklinik Ulm, Ulm

Die prognostische Relevanz von zirkulierenden Tumorzellen (CTCs) beim metastasierten Mammakarzinom (MBC) ist eindeutig gezeigt worden. Für eine Nutzung von CTCs als prädiktiven Faktor bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen. Das DETECT Studienkonzept untersucht deshalb den potentiellen Nutzen von CTCs für Therapieentscheidungen bei Patientinnen mit MBC. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-positivem MBC können an DETECT V teilnehmen. Sie erhalten Chemo- oder endokrine Therapie, kombiniert mit dualer HER2-Blockade, bestehend aus Trastuzumab und Pertuzumab. Basierend auf der Expression des Estrogenrezeptors (ER) und des Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) wird ein „Endocrine Responsiveness Score“ (ERS) etabliert, um die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie besser abschätzen zu können. Ziel des vorliegenden Projektes war die Optimierung des Nachweises von HER2 und ER über Immunfluoreszenz.

CTCs wurden mittels CELLSEARCH® CXC-Kit untersucht. Dieses basiert auf der immunmagnetischen Anreicherung EpCAM-positiver Zellen und deren Charakterisierung mittels Immunfluoreszenz. Die Validierung des Immunfärbeprotokolls erfolgte durch den Vergleich der Signalintensitäten von HER2 und ER in Zelllinien mit bekannter Expression. Für die ER-Immunfärbung wurden SKBR-3- und MCF-7-Zelllinien verglichen. Die Validierung der HER2-Immunfärbung erfolgte durch den Vergleich der Signalintensitäten folgender Zelllinien: SKBR-3, MDA-MB 453 sowie MCF-7.

Die Signalintensität der HER2-Färbung wurde in vier Kategorien unterteilt: negativ, schwach (1+), mäßig (2+) sowie stark (3+). Die Signalintensitäten korrelierten mit der bekannten Expression von HER2 und ER in den Zelllinien. SKBR-3 zeigten fehlende, MCF-7 eine mäßige bis starke ER-Expression. In MCF-7-Zellen konnte keine HER2-Expression nachgewiesen werden, MDA-MB 453-Zellen zeigten schwache bis starke und SKBR-3-Zellen starke HER2-Expression. Die Expression von HER2 und ER konnte mittels CELLSEARCH® CXC-Kit erfolgreich abgebildet werden. Die Validierungsergebnisse wurden in einem Ringversuch in allen teilnehmenden Laboren überprüft. Erste Ergebnisse an Patientenproben werden vorgestellt.

Mit der Etablierung und Validierung des ERS durch die Charakterisierung von CTCs in der DETECT V Studie wird das Ziel verfolgt, den Nutzen einer endokrinen Therapie besser abschätzen zu können.

Therapiealgorithmus und Outcome bei Patienten/-innen mit triple negativen metastasierten Mammakarzinomen am Universitätsklinikum Düsseldorf

L.M. Schneider, C. Deeken, M. Röper, S. Meznaric, T. Fehm, E. Ruckhäberle

Universitätsfrauenklinik, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf

Aufgrund kontroverser Daten zur Prognose metastasierter Mammakarzinome legen wir nun, als Mitglied des Prägnant-Netzwerks, erste Ergebnisse zur Behandlungsqualität von triple negativen MBC am Uniklinikum Düsseldorf vor, die im Zeitraum von 01.01.2010 bis 31.12.2015 am Uniklinikum Düsseldorf therapiert wurden.

Es wurde eine Excel Datenbank angelegt, in der patientenspezifische und therapiespezifische Befunde der behandelten PatientInnen eingegeben wurden. Insgesamt wurden vom 01.01.2010 bis 31.12.2015 403 PatientInnen (3 männlich, 400 weiblich) mit MBC erfasst, und mithilfe von SPSS Statistics (IBM) ausgewertet.

Der Primärtumor ist bei 12,41% der PatientInnen triple negativ, bei 63,52% Hormonrezeptor (HR) positiv, bei 16,38% triple-positiv und bei 7,69% Her2-positiv/HR negativ. Zusätzlich weisen weitere 26 PatientInnen im Verlauf einen triple negativen Rezeptorstatus auf. Ein Rezeptorswitch von hormonresponsiblen Primarius zu triple negativer Metastase zeigt sich in 31,88% der Fälle, von triple positivem Primarius zu triple negativer Metastase in 2,89% der Fälle. 12 PatientInnen sind primär metastasiert, der größte Anteil mit Lebermetastasen (n=5, 41,66%). Es finden sich insgesamt zu 52,17% ossäre, zu 43,47% lymphatische, und zu 37,68% hepatische Metastasen (Lunge 39,13%, Gehirn 24,63%). In der firstline therapy erhalten 59 PatientInnen eine Chemotherapie, 45,76% (n=27) von diesen erhalten Taxane, davon 48,14% (n=13) in Kombination mit Bevacizumab. 15,25% (n=9) erhalten Platinsalze in der Firstline, davon 33,33% (n=3) mit Bevacizumab. Weitere 18,64% (n=11) werden mit Capecitabine in der firstline therapy therapiert, davon wiederum 18,18% (n=2) mit Bevacizumab. Das mittlere Overall Survival beträgt im Kollektiv 21,08 Monate. 29 PatientInnen versterben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Die Prognose der triple negativen MBC ist auch bei optimaler Betreuung schlecht. Neue Therapieoptionen können helfen, die Prognose weiter zu verbessern.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Therapiealgorithmus und Outcome bei metastasiertem Mammakarzinom mit Triple negativem Rezeptorstatus an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf in den Jahren 2010-2015

Schneider L. M.¹, Deeken C.¹, Röper M.¹,
 Mezanic S.¹, Salmen, J.¹, Hoffmann J.¹, Fehm T.¹, Ruckhäberle E.¹
¹Universitätsfrauenklinik, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf

Einleitung:

- Es existieren national und international bislang nur wenige Daten zum Therapiealgorithmus und Erkrankungsverlauf des metastasierten Mammakarzinoms (MBC). Im Rahmen der Versorgungsforschung der Frauenklinik Düsseldorf und als Mitglied des PRAEGNANT-Netzwerkes legen wir nun für triple negative metastasierte Mammakarzinome (TNMBC) erstmals Daten vor.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- Die vorliegende Versorgungsforschungsarbeit enthält alle Datensätze von Patienten/-innen mit metastasiertem Mammakarzinom aus dem Zeitraum 01.01.2010-31.12.2015, die an der Frauenklinik Düsseldorf erstdiagnostiziert oder therapiert wurden.
- Erfasst wurden alle Patienten/-innen mit gesicherter Fern-und/oder Lymphknotenmetastase der kontralateralen Seite, unabhängig davon, ob eine primäre oder sekundäre Metastasierung vorliegt.
- Mithilfe der Software Excel® wurde eine Datenbank erstellt, die neben patienten- und tumorspezifischen Daten, auch detaillierte Informationen zum Therapiemanagement enthält. Nach der Auswertung erfolgte die Pseudoanonymisierung aller Patienten/-innen.
- Insgesamt enthält die Datenbank 403 Patienten/-innen (400 weiblich, 3 männlich).
- 69 Patienten/-innen (17,12%) weisen einen triple negativen Rezeptorstatus auf. 63,76% (n=44) haben einen triple negativen Primarius, von diesen entwickelt der größte Anteil (n=34, 77,27%) der Patienten/-innen im Verlauf triple negative Metastasen/Rezidive.

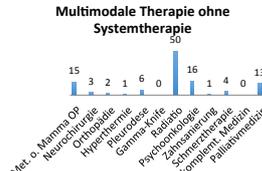
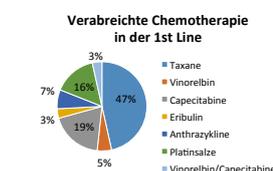
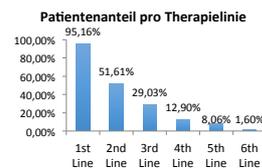
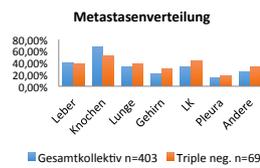
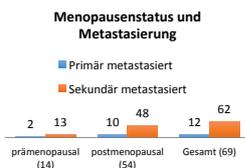


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Die Prognose der triple negativen MBC ist auch bei optimaler Betreuung schlecht. Neue Therapieoptionen können helfen, die Prognose weiter zu verbessern.

Unerwünschte Ereignisse des mTOR-Inhibitors Everolimus in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms – Vergleich zwischen einem Kölner Patientinnenkollektiv und der Studie BOLERO-2

C. Hannover¹, V. Kirn¹, S. Krämer², W. Malter¹, P. Mallmann¹

¹ Frauenklinik Uni Köln, Köln,

² Helios Klinikum Krefeld, Krefeld

Die seit 2012 in der Uniklinik Köln angewandte Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus und Exemestan bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem, Her2-negativem, metastasiertem Mammakarzinom zeigte aufgrund hoher Toxizität mit häufigen Therapieabbrüchen nicht die gewünschten Erfolge. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie für Everolimus BOLERO-2 sollte Erklärungen und Lösungsansätze liefern.

Aus Akten und elektronischen Datensystemen des Brustzentrums der Frauenklinik der Universität zu Köln wurden personenbezogene, Tumor- und Therapiemerkmale von 16 postmenopausalen Patientinnen mit HR+, Her2-, metastasiertem Mammakarzinom erfasst. Für einen Vergleich der Daten aus Köln und BOLERO-2 beziehungsweise zwischen verschiedenen Kölner Subgruppen wurden deskriptiv- und inferenzstatistische Auswertungen vorgenommen und Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

In Köln wurden im Vergleich zu BOLERO-2 deutlich mehr unerwünschte Ereignisse und eine signifikant höhere Abbruchquote wegen unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Mögliche Ursachen sind eine vergleichsweise höhere Anzahl von Vortherapien und ein stärker fortgeschrittener Metastasenstatus der Kölner Patientinnen. Eine höhere Einstiegsdosis von 10 statt 5mg Everolimus führte zu vermehrten unerwünschten Ereignissen, ging aber auch mit einer gesteigerten Wirksamkeit einher: Tumormarkerverlauf und PFS waren bei 10mg Erstdosis günstiger ausgeprägt. Durch Everolimus konnte außerdem im Mittel der Beginn einer Chemotherapie hinausgezögert werden.

Vor- und Nachteile der Therapie müssen in jedem Fall individuell abgewogen werden, da die Toxizität von Everolimus in Abhängigkeit individueller Merkmale der Patientin sehr hoch sein kann und bisher kein signifikant längeres Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte. Intensive Aufklärung und Schulung im Umgang mit unerwünschten Ereignissen können Lebensqualität und Compliance der Patientinnen erhöhen. Wegen der hohen Toxizität sollte Everolimus erst nach erfolgloser Fulvestranttherapie eingesetzt werden und nicht umgekehrt. Bisher werden beide Reihenfolgen in den AGO-Leitlinien zum Mammakarzinom als gleichwertig genannt.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Unerwünschte Ereignisse des mTOR-Inhibitors Everolimus in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Vergleich zwischen einem Kölner Patientinnenkollektiv und der Studie BOLERO-2

Autoren: C. Hannover, V. Kirn, S. Krämer, W. Malter, P. Mallmann

Fragestellung:

- Unterscheiden sich Nebenwirkungsprofil und Abbruchraten im Brustzentrum der Uniklinik Köln objektiv von der Zulassungsstudie BOLERO-2 ?
- Mögliche Gründe für Unterschiede

Material und Methoden:

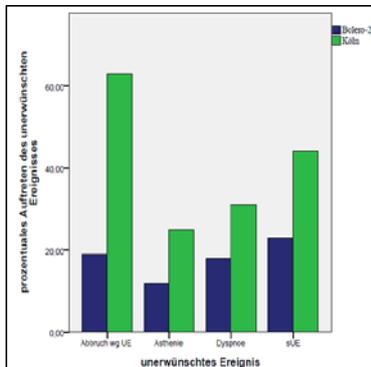
- Auswertung von Krankenakten (n=16) des Brustzentrums Uni Köln
- statistischer Vergleich



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Häufigkeiten ausgewählter unerwünschter Ereignisse in Köln und BOLERO-2



Subgruppenanalysen zu UE-Häufigkeiten in Köln

Subgruppe	mittl. Häufigkeit UE gesamt	mittl. Häufigkeit sUE	Subgruppe	mittl. Häufigkeit UE gesamt	mittl. Häufigkeit sUE
alle	6.75	0.81	<3 befallene Organe (Median)	5.5	0.3333
5mg Erstdosis	5.38	0.5	>=3 befallene Organe (Median)	7.5	1.1
10mg Erstdosis	8.13	1.13	Anzahl metastasierter Therapielinien < 4 (Median)	3.8333	0.8333
Anzahl metastasierter Therapielinien < 4 (Median)	3.8333	0.8333	Anzahl metastasierter Therapielinien >= 4 (Median)	8.5	0.8
Anzahl metastasierter Therapielinien >= 4 (Median)	8.5	0.8	>1 Vorchemotherapie (Median)	8.1667	0.6667
>1 Vorchemotherapie (Median)	8.1667	0.6667	<=1 Vorchemotherapie (Median)	5.9	0.9
<=1 Vorchemotherapie (Median)	5.9	0.9	Therapiedauer <3,5 Mo (Median)	5	1.25
Therapiedauer <3,5 Mo (Median)	5	1.25	Therapiedauer >=3,5 Mo (Median)	8.5	0.375
Therapiedauer >=3,5 Mo (Median)	8.5	0.375	Metastasen bis Ever <42 Mo (Median)	5.333	0.333
Metastasen bis Ever <42 Mo (Median)	5.333	0.333	Metastasen bis Ever >=42 Mo (Median)	7.6	1.1
Metastasen bis Ever >=42 Mo (Median)	7.6	1.1			



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Vergleich UE im Brustzentrum Uniklinik Köln und in BOLERO-2
 - höhere UE-Rate insgesamt im Brustzentrum
 - signifikant höhere Abbruchrate im Brustzentrum
- Subgruppenanalyse Brustzentrum Uniklinik Köln
 - mehr UE in späterem Krankheitsstadium
 - mehr UE nach höherer Anzahl an Vortherapien
 - mehr UE bei höherer Einstiegsdosis

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Die Ergebnisse können als prädiktive Marker für UE und Abbruchrate dienen.
- Sie ermöglichen die Abwägung der Risiken im Einzelfall, um die UE-Rate zu verringern.
- Die Abwägung ist notwendig, da das PFS durch Everolimus zwar verlängert werden konnte, das OS aber bisher nicht.

Therapiealgorithmus und Outcome bei Her2 positiv metastasiertem Mammakarzinom in den Jahren 2010 bis 2015 an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

C. Deeken, M. Röper, L.-M. Schneider, S. Mesznicar, T. Fehm, E. Ruckhäberle

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf

National und international existieren kontroverse Angaben zur Therapie und zur Prognose des metastasierten Mammakarzinoms (MBC). Als Mitglied des Praegnantnetzwerkes legen wir erste Ergebnisse zur Behandlungsqualität von Her2-positiv metastasierten MBC PatientInnen am Uniklinikum Düsseldorf vor.

Es wurde eine Excel Datenbank angelegt, in der patientenspezifische und therapiespezifische Befunde der behandelten Patienten eingegeben wurden. Insgesamt wurden vom 01.01.2010-31.12.2015 403 PatientInnen (3 männlich, 400 weiblich) mit MBC erfasst.

59% der PatientInnen sind bei Erstdiagnose Hormonrezeptor (HR) positiv, 18,7% triple-positiv, 7% Her2-positiv/HR negativ und 12,4% triple-negativ. Bei 3% der PatientInnen ist der Rezeptorstatus unklar. Von 105 Her2-positiven PatientInnen sind 40% primär, 70% sekundär metastasiert. Bei nur 2,3% der primär Metastasierten sind im Verlauf der Erkrankung weitere Metastasen aufgetreten. In beiden Gruppen treten ossäre Metastasen am häufigsten (60%) auf – gefolgt von hepatischen (46%). 26% weisen cerebrale Metastasierungen (5% primäre Metastasen, 21% sekundäre) auf. 82% der PatientInnen mit Her2-positivem MBC wurden mit Trastuzumab behandelt, 28,4 % erhielten primär oder im weiteren Verlauf eine duale Blockade mit Pertuzumab. 40% bekamen Lapatinib, davon 47% in Kombination mit Capecitabine, 27,5% mit Trastuzumab, 10% mit Vinorelbin, 17,5% mit einer endokrinen Therapie, 7,5% mit Paclitaxel und 5% mit Docetaxel. Das mittlere Gesamtüberleben in unserem Kollektiv betrug 29 Monate (CI 1-135 Monate). 21% der PatientInnen sind am Ende des Beobachtungszeitraumes bereits verstorben, 42% leben, bei 35% liegen keine aktuellen Angaben vor.

Mit der Zulassung neuer zielgerichteter Therapien lässt sich die Prognose der Her2-positiven PatientInnen deutlich verbessern. Einzelfälle von langzeitüberlebenden PatientInnen werden in der Präsentation vorgestellt.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Therapiealgorithmus und Outcome bei Her2-positiv metastasiertem Mammakarzinom in den Jahren 2010 bis 2015 an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

Deeken C.¹, Röper M.¹, Schneider L.M.¹, Salmen J.¹,
 Meznicar S.¹, Hoffmann J.¹, Fehm T.¹, Ruckhäberle E.¹
¹Universitätsfrauenklinik, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf

Einleitung:

National und international existieren kontroverse Angaben zur Therapie und Prognose des metastasierten Mammakarzinoms. Als Mitglied des Praegnantnetzwerkes legen wir im Rahmen der Versorgungsforschung erste Ergebnisse zur Behandlungsqualität von Her2-positiv metastasierten Mammakarzinom PatientInnen an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf vor.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Für diese Versorgungsstudie wurde mit der Software Excel eine Datenbank angelegt, in der patienten- und tumorspezifische Befunde, sowie exakte Angaben zum Therapiealgorithmus aller behandelten PatientInnen mit metastasiertem Mammakarzinom eingepflegt wurden.

Insgesamt wurden vom 01.01.2010 - 31.12.2015 403 PatientInnen (3 männlich, 400 weiblich) mit einem metastasierten Mammakarzinom, die an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf therapiert wurden, erfasst.

In diesem Gesamtkollektiv weisen die primär erkrankten PatientInnen zu 63,52% (n=256) einen Hormonrezeptor (HR) positiven Rezeptorstatus auf, 16,38% (n=66) sind Triple positiv, 7,69% (n=31) Her2-positiv und weitere 12,41% (n=50) Triple negativ.

Nach Auswertung dieser Daten erfolgte die Pseudoanonymisierung aller PatientInnen

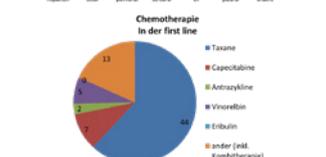
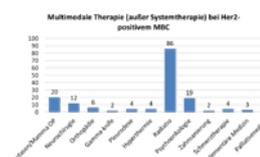
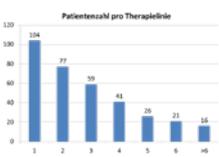
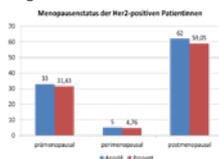


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Mit der Zulassung neuer zielgerichteter Therapien lässt sich die Prognose der Her2-positiven PatientInnen deutlich verbessern. Einzelfälle von langzeitüberlebenden PatientInnen werden in der Arbeit vorgestellt.

Therapiealgorithmus und Outcome bei metastasiertem Mammakarzinom mit Hormonrezeptor-positivem Status an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf in den Jahre 2010-2015

M. Röper, L.M. Schneider, C. Deeken, S. Meznaric, T. Fehm, E. Ruckhäberle

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf

Bislang gibt es wenig Daten über den Therapie- und Erkrankungsverlauf bei metastasierten Mammakarzinomen (MBC). Als Mitglied des PRAEGNANT-Netzwerkes legen wir erste Ergebnisse zur Behandlungsqualität von Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf vor.

Es wurde eine Excel Datenbank angelegt, in die patienten- und therapiespezifische Befunde der behandelten Patienten/-innen eingegeben wurden. Insgesamt wurden vom 01.01.2010-31.12.2015 403 Patienten/-innen (3 männlich, 400 weiblich) mit MBC erfasst und die Daten mithilfe von SPSS Statistics (IBM) ausgewertet

Von den 403 untersuchten Patienten/-innen wiesen 63,5% (n=256) einen Hormonrezeptor-positiven (ER+) Primärtumor auf und 57,1% (n=230) hatten ER+ Metastasen. 14,8% (n=38) der Patientinnen mit ER+ Primarius hatten eine Diskordanz zwischen Primärtumor und Metastase/Rezidiv. 32,2% der Patientinnen waren primär metastasiert (PM) und 67,8% sekundär metastasiert (SM). Bei den SM lag der mittlere Zeitraum zwischen Erstdiagnose (ED) und Metastasendiagnose bei 101,4 Monaten. Die häufigsten Lokalisationen der Metastasen waren Knochen und Leber gefolgt von Lunge bzw. Lymphknoten. Das mittlere Alter bei ED betrug 53,7 Jahre und das mittlere Überleben nach ED 98,9 Monate. 23% (n=53) der Patientinnen sind während des Beobachtungszeitraums verstorben. Das Overall Survival (OS) der verstorbenen Patientinnen lag im Mittel bei 33,3 Monaten. In der palliativen Situation bekamen 81,3% der Patienten/-innen eine endokrine Therapie, davon erhielten 56% einen Aromataseinhibitor, 16% Tamoxifen, 22% Fulvestrant und 6% Exemestan + Everolimus. 62,6% bekamen eine Chemotherapie. Am häufigsten verordnet wurden hier Taxane 30% (hiervon 43% im Kombination mit Bevacizumab) und Capecitabin 21%. Im Median erhielten die Patienten/-innen eine Line endokrine Therapie (Mittelwert 1,57) und eine Line Chemotherapie (Mittelwert 1,31).

Auf Grund der hohen Zahl an medikamentösen Therapieoptionen haben Hormonrezeptor-positive MBC Patienten/-innen insgesamt eine gute Prognose.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Therapiealgorithmus und Outcome bei metastasiertem Mammakarzinom mit Hormonrezeptor-positivem Status an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf in den Jahre 2010-2015

Röper M.¹; Deeken C.¹; Schneider L.M.¹; Meznaric S.¹; Hoffmann J.¹; Fehm T.¹; Ruckhäberle E.¹

¹Universitätsfrauenklinik, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf

Einleitung:

- Bislang gibt es wenig Daten über den Therapie- und Erkrankungsverlauf bei metastasierten Mammakarzinomen (MBC). Als Mitglied des PRAEGNANT-Netzwerkes legen wir erste Ergebnisse zur Behandlungsqualität von Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom an der Frauenklinik der Universität Düsseldorf vor.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- In die retrospektive deskriptive Kohortenstudie wurden alle Patienten/-innen einbezogen, die im Zeitraum vom 01.01.2010-31.12.2015 im Uniklinikum Düsseldorf (UKD) auf Grund eines metastasierten Mammakarzinoms in Behandlung waren.
- Als einziges Einschlusskriterium galt das Vorliegen einer Brustkrebserkrankung im UICC-Stadium III unabhängig davon, ob eine primäre oder sekundäre Metastasierung stattgefunden hat und ob seitdem ein weiterer Progress zu verzeichnen ist.
- Es wurde eine Excel® Datenbank angelegt, in die pseudonymisiert patienten- und therapiespezifische Befunde der behandelten Patienten/-innen eingegeben wurden. Die Daten wurden anschließend mithilfe von Excel® ausgewertet.
- Insgesamt ist ein Gesamtkollektiv 403 Patienten/-innen entstanden, davon sind 400 weiblich und 3 männlich. Das mittlere Alter der Patienten/-innen lag bei 60,19 Jahren (Median 60 Jahre).
- Von den 403 untersuchten Patienten/-innen wiesen 63,5% (n=256) einen Hormonrezeptor-positiven (ER+) Primärtumor auf und 57,1% (n=230) hatten ER+ Metastasen.

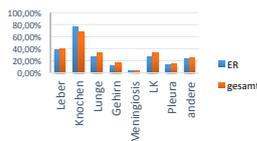


213. Tagung der NWGGG

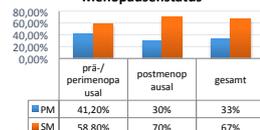
12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

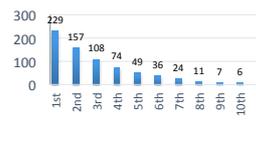
Metastasenverteilung



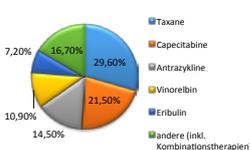
PM vs SM im Bezug auf den Menopausenstatus



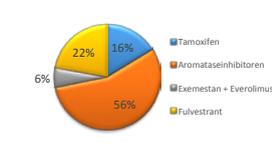
Patientenanzahl pro Therapielinie



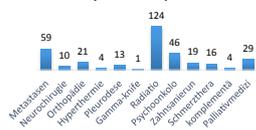
Chemotherapie in allen Lines



Endokrine Therapie in allen Lines



Multimodale Therapie ohne Systemtherapie



Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Auf Grund der hohen Zahl an medikamentösen Therapieoptionen haben Hormonrezeptor-positiv MBC Patienten/-innen insgesamt eine gute Prognose.

Regulation des Endothelinsystems durch microRNAs in humanen Mammakarzinomzellen

E. Nassar, L. Kiesel, M. Götte

Universitätsklinikum Münster, Münster

Das Endothelinsystem ist an vielen physiologischen Signalprozessen beteiligt, ist aber auch gleichzeitig für die Tumorentstehung, Tumorprogression und Prognose des Mammakarzinoms von Bedeutung. Das Endothelinsystem besteht aus den drei Peptiden ET-1, ET-2 und ET-3, den zwei Rezeptoren ETAR und ETBR sowie den Enzymen der Endothelinbiosynthese (Endothelin converting enzymes, ECE). In vorausgegangenen Studien wurde gezeigt, dass sich in Patientengewebe und Mammakarzinomzellen eine erhöhte Expression von ET-1 und ET-2 sowie deren Rezeptoren detektieren lässt, wohingegen im gesunden Brustgewebe und normalen Zellen lediglich eine geringe Expression von ET-1 und ETAR vorzufinden ist. Folglich wird die Endothelin-Achse als potentielles Target für die molekulare Therapie des Mammakarzinoms diskutiert. Somit liegt es nahe zelluläre und molekulare Regulatoren der Expression der Endothelinkomponenten zu identifizieren und intensiver zu erforschen. Eine jüngst intensiv erforschte Gruppe an molekularen Regulatoren stellen die sogenannten microRNAs (miRNAs) dar, kleine, nicht-kodierende RNA-Subspezies, die bei der posttranskriptionalen epigenetischen Genexpression von zahlreichen Genen mitwirken. Ähnlich wie beim Endothelinsystem kommt beim Mammakarzinom ebenfalls eine Dysregulation der miRNAs zustande. Ziel der Arbeit ist die Klärung der Bedeutung ausgewählter miRNAs für die Regulation des Endothelinsystems und die Untersuchung der funktionellen Auswirkungen einer veränderten miRNA-Expression in der humanen Mammakarzinomzelllinie MDA-MB-468. Bei den untersuchten miRNAs handelt es sich um miR-1, miR-200b und miR-218.

MDA-MB-468-Zellen wurden mit Kontroll-miRNA, miR-1, miR-200b oder miR-218 transfiziert. Anschließend wurden die transfizierten MDA-MB-468-Zellen Genexpressionsanalysen, verschiedenen Analysen auf Proteinebene sowie funktionalen Assays (Invasions-, Migrations- und Proliferations-Assay) unterzogen. Resultate von mit miRNA transfizierten Zellen wurden mit denen von Negativkontrollzellen verglichen.

miR-1 hat sowohl als Gen- als auch auf Proteinebene bzw. Peptidebene unterschiedliche Effekte gezeigt. Während ETAR und ETBR bei Überexpression von miR-1 herunterreguliert wurden, kam es zu einer Hochregulation von ET-1. Die miR-200b-Überexpression war auf auf Genebene mit einem ähnlichen Effekt wie bei miR-1 assoziiert, wohingegen eine Überexpression von miR-218 tendenziell für eine Herunterregulation aller drei untersuchten Endothelinkomponenten verantwortlich war. Anschließend funktionale Studien haben gezeigt, dass alle drei miRNAs als Tumorsuppressoren wirken können: sowohl Proliferation, Migration und Invasion wurden nach der Überexpression aller miRNAs vermindert.

In der durchgeführten Arbeit wurde gezeigt, dass in Mammakarzinomzellen die drei miRNAs miR-1, miR-200b und miR-218 in unterschiedlicher Weise die Komponenten des Endothelinsystems ET-1, ETAR und ETBR regulieren können, und gleichzeitig phänotypische Eigenschaften der Krebszellen beeinflussen können. Die phänotypische Beeinflussung durch miRNA-Überexpression könnte teilweise mit einer Veränderung der Regulation des Endothelinsystems durch die untersuchten miRNAs erklärt werden. Basis hierfür sind sich anschließende Recherchen in Datenbanken und Literatur. Insgesamt stehen die beobachteten Effekte auf den Zellphänotyp gut im Einklang mit dem Einfluss der Endothelin-Achse auf die Zellproliferation, -migration und -invasion. Dennoch kann nicht vollends ausgeschlossen werden, dass die durch miRNA-Überexpression ausgelösten Effekte nicht auch durch die Hemmung anderer Targets der entsprechenden miRNAs zu erklären ist. Hierfür würde sich in zukünftigen Arbeiten anbieten, den Effekt der miRNAs auf Gencluster zu untersuchen, welche mit bestimmten Zellverhalten assoziiert sind und durch spezifische miRNAs reguliert werden. Weiterhin könnten zur Unterstützung der gewonnenen Ergebnisse weitere Assays geplant und durchgeführt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit könnten als Basis für die Entwicklung zukünftiger miRNA-basierender molekularen und zielgerichteten Therapien beim Mammakarzinom dienen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Regulation des Endothelinsystems durch microRNAs in humanen Mammakarzinomzellen

Nassar¹, Ludwig Kiesel¹, Martin Götze¹

Einleitung:

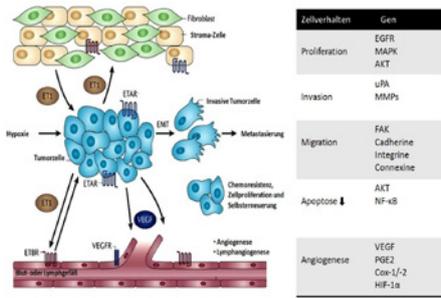


Abbildung 1: Die Rolle der Endothelin-Achse in der Tumorentwicklung.

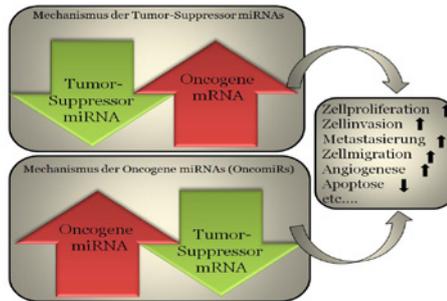


Abbildung 2: Wirkmechanismen tumorsupprimierender und onkogener miRNAs



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Methoden:

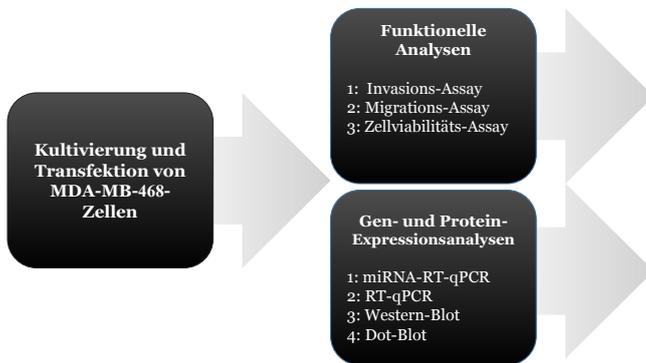


Abbildung 3: Schematischer Ablauf der durchgeführten Experimente.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

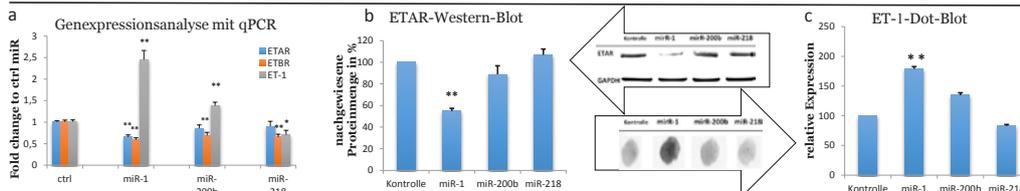


Abbildung 4a-c: microRNAs miR-1, miR-200b und miR-218 haben sowohl auf Gen- als auch auf Proteinebene unterschiedliche Effekte gezeigt. Die Fehlerbalken =SEM, (* = p<0,05, ** = p<0,001). n≥6.

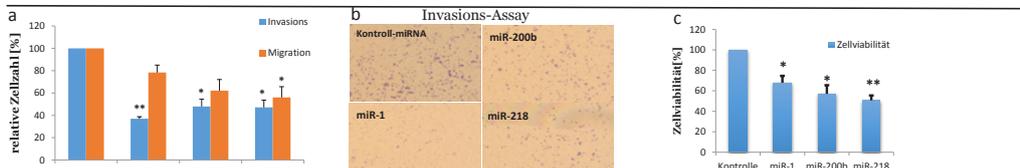


Abbildung 5a-c: sowohl Proliferation als auch Migration und Invasion wurden nach der Überexpression aller miRNAs vermindert. Die Fehlerbalken =SEM, (* = p<0,05, ** = p<0,001). n≥6.

Diskussion und Schlussfolgerungen: Expressionsanalysen und funktionale Studien haben gezeigt, dass alle drei miRNAs als Tumorsuppressoren wirken können. Diese phänotypische Beeinflussung könnte teilweise mit einer Veränderung der Regulation des Endothelinsystems durch die untersuchten miRNAs erklärt werden.

Mammographie zur Diagnostik internistischer Erkrankungen – eine Fallvorstellung

L. Paul¹, W. Malter², B. Krug³, V. Kirn¹, P. Mallmann¹

¹ Universitätsklinikum Köln – Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Köln,

² Universitätsklinikum Köln – Brustzentrum, Köln,

³ Universitätsklinikum Köln – Institut für Radiologie, Köln

Mammographien sind neben dem Ultraschall die bildgebende Methode der Wahl zur Abklärung unklarer Tastbefunde der Brust. Sie werden primär zur Diagnose des Mammakarzinoms oder anderer auf die Brust begrenzte Befunde eingesetzt, können jedoch auch zusätzlich Hinweise auf systemische Erkrankungen liefern.

Casereport

Wir berichten über den Fall einer 57-jährigen Patientin, die sich nach zweiwöchig bestehenden Schmerzen der linken Brust in unserem Brustzentrum vorstellte. In diesem Bereich sei zudem ein tastbarer Knoten entdeckt worden. In der körperlichen Untersuchung fielen eine Hautrötung der kaudalen Brusthälfte sowie ein circa 5 cm großer Tastbefund im unteren inneren Quadranten der linken Mamma auf. Eine ausführliche Anamnese ergab einen langjährigen Alkoholabusus mit chronischer Hepatitis sowie eine essentielle arterielle Hypertonie. Laborchemisch zeigte sich eine dezent erhöhte Gamma-GT (42 U/l) bei sonst unauffälligem Befund. Sonographisch konnte ein, die beiden unteren Quadranten der linken Brust einnehmender Befund dargestellt werden. Es erfolgte eine bilaterale Mammographie. Der Tastbefund der linken Brust korrelierte mit einer leicht hyperdensen Läsion im unteren inneren Quadranten ohne Nachweis von Mikrokalk. Als Zufallsbefund zeigten sich dilatierte gewundene Venen in der rechten Brust, von perimamillär bis in die Vena subclavia ziehend. Die Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie der Mamma links ergab ein low grade duktales Carcinoma in situ (DCIS) (G1, ER negativ, PR negativ) als histologisches Korrelat des vorbeschriebenen Tastbefundes der linken Brust. Aufgrund der Tumorgroße wurde die Indikation zur linksseitigen modifiziert radikalen Mastektomie mit Sentinelnode-Biopsie gestellt und komplikationslos durchgeführt. Die endgültige Histologie ergab ein 5,5cm großes intermediate grade duktales Carcinoma in situ mit Mikrokalzifikationen und umgebender Fibrose (pTis, pNo (o/1; sn), G1, Ro). Nach Fallbesprechung im interdisziplinären Tumorboard erfolgte die Empfehlung einer leitliniengerechte Nachsorge mit Mammographie der Gegenseite nach einem Jahr sowie einer Ultraschall-Verlaufskontrolle der Thoraxwand nach 6 Monaten. Die Notwendigkeit einer internistischen Vorstellung zur weiteren Abklärung der nebenbefundlich festgestellten Varizen wurde mit der Patientin vor Entlassung besprochen.

Die Diagnose einer einseitigen Venendilatation im Brustbereich lässt am ehesten auf einen untypischen Kollateralkreislauf schließen. Eine Durchsicht der Literatur zeigt vereinzelte beschriebene Fälle von mammographisch diagnostizierter Venendilatation (gelegentlich auch als Varizen bezeichnet). Als Ursachen liegen in den meisten Fällen eine zentrale venöse Obstruktion zum Beispiel der Vena cava superior, eine Herzinsuffizienz, Morbus Mondor oder eine langjährige Hämodialyse zugrunde. Der vorliegende Fall verdeutlicht, dass mammographisch diagnostizierte Zufallsbefunde Hinweise auf eine bisher nicht bekannte systemische Erkrankung geben können, die differentialdiagnostisch erhebliche Folgen für die Patientin mit sich bringen können.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Mammographie zur Diagnostik internistischer Erkrankungen - eine Fallvorstellung

Laura Paul¹, Wolfram Malter², Barbara Krug³, Verena Kirn¹, Peter Mallmann¹¹ Universitätsklinikum Köln - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Kerpener Straße 34, 50931 Köln² Universitätsklinikum Köln - Brustzentrum, Kerpener Straße 34, 50931 Köln³ Universitätsklinikum Köln – Institut für Radiologie, Kerpener Straße 62, 50937 Köln

Einleitung

Mammographien sind neben dem Ultraschall die bildgebende Methode der Wahl zur Abklärung unklarer Tastbefunde der Brust. Sie werden primär zur Diagnose des Mammakarzinoms oder anderer auf die Brust begrenzte Befunde eingesetzt, können jedoch auch zusätzlich Hinweise auf systemische Erkrankungen liefern.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse/Verlauf

- Vorstellung einer 57-jährigen Patientin mit Rötung und 5cm großem Tastbefund im unteren inneren Quadranten der linken Mamma
- Nebenbefundlich langjähriger Alkoholabusus
- Sonographisch konnte ein, die beiden unteren Quadranten der linken Brust einnehmender Befund dargestellt werden.
- Es erfolgte eine bilaterale Mammographie. Der Tastbefund der linken Brust korrelierte mit einer leicht hyperdensen Läsion im unteren inneren Quadranten ohne Nachweis von Mikrokalk. Als Zufallsbefund zeigten sich dilatierte gewundene Venen in der rechten Brust, von perimamillär bis in die Vena subclavia ziehend (Abb. 1, Abb. 2).
- Eine Ultraschall-gesteuerte Stanzbiopsie der Mamma links ergab ein low grade duktales Carcinoma in situ (DCIS) (G1, ER negativ, PR negativ) als histologisches Korrelat des vorbeschriebenen Tastbefundes der linken Brust
- Indikation zur linksseitigen modifiziert radikalen Mastektomie mit Sentinelnode-Biopsie

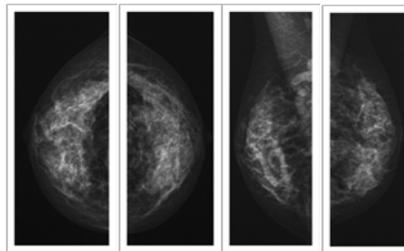


Abb. 1: Mammographie craniocaudal (cc):
a) rechts b) links

Abb. 2 - Mammographie mediolateral oblique (mlo):
a) rechts b) links



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Diskussion

Die Diagnose einer einseitigen Venendilatation im Brustbereich lässt am ehesten auf einen untypischen Kollateralkreislauf schließen. Eine Durchsicht der Literatur zeigt vereinzelte beschriebene Fälle von mammographisch diagnostizierter Venendilatation (gelegentlich auch als Varizen bezeichnet). Als Ursachen liegen in den meisten Fällen eine zentrale venöse Obstruktion zum Beispiel der Vena cava superior, eine Herzinsuffizienz, Morbus Mondor oder eine langjährige Hämodialyse zugrunde.

Der vorliegende Fall verdeutlicht, dass mammographisch diagnostizierte Zufallsbefunde Hinweise auf eine bisher nicht bekannte systemische Erkrankung geben können, die differentialdiagnostisch erhebliche Folgen für die Patientin mit sich bringen können.

Klinische Aspekte neuroendokriner Mammakarzinome

R.H. Röwer¹, T. Fehm¹, S.E. Baldus², K. Luczak¹, S. Otten¹, M. Neumann¹

¹ Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf,

² Evangelisches Krankenhaus Bergisch Gladbach, Bergisch Gladbach

Neuroendokrine Neoplasien der Mamma stellen eine seltene Entität dar, die sich durch eine spezifische Histomorphologie in Kombination mit einer neuroendokrinen Markerexpression auszeichnet. Die Häufigkeit dieser Entität wird in der Literatur meistens mit bis zu 5% angegeben. Der neuroendokrine Zellanteil dieser heterogenen Tumorgruppe ist sehr variabel. Ob die Implikation des neuroendokrinen Status für Prognose und Therapiewahl relevant ist, ist fraglich. In der vorliegenden Arbeit werden Tumoreigenschaften, gewählte Diagnostik und Therapie im eigenen Kollektiv beschrieben und mit vorhandener Literatur verglichen.

In einer retrospektiven Analyse von 2002 bis 2013 am Universitätsklinikum Düsseldorf konnten 30 Fälle eines neuroendokrinen Mammakarzinoms identifiziert und nach einer systematischen Literaturrecherche mit gesichteten Fällen verglichen werden. Die Einstufung als neuroendokrines Mammakarzinom erfolgte analog der WHO-Definition von 2003, wenn mehr als 50% der Tumorzellen Chromogranin A und/oder Synaptophysin exprimierten. Diagnostik und Therapie aller Patientinnen erfolgte nach den jeweils aktuellen S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen analog zum Vorgehen bei nicht neuroendokrin differenzierten Mammakarzinomen. Spezifische Somatostatinrezeptor-basierte Diagnose- und Therapiemethoden wurden ggf. ergänzend eingesetzt.

Das Erkrankungsalter der Patientinnen im Untersuchungskollektiv lag zwischen 28 und 83 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter lag übereinstimmend zur Literatur mit 61,6 Jahren im fortgeschrittenen, zumeist postmenopausalen Alter. Bei keiner Patientin lagen Symptome einer funktionellen endokrinologischen Hyperaktivität vor. Analog dazu sind in der Literatur nur drei Fälle eines neuroendokrinen Mammakarzinoms als Ursache eines hormonellen Syndroms bekannt. Neuroendokrine Mammakarzinome sind laut Literatur üblicherweise Hormonrezeptor-positiv und zumeist HER2/neu-negativ. Entsprechend stellten sich im Kollektiv 27 Karzinome (90%) hormonrezeptorpositiv, zwei davon zugleich Her2/neu-positiv, und zwei Karzinome als triple negativ dar. Bei 8 (26,7%) der Tumoren des Untersuchungskollektivs wurde ein G3-Differenzierungsgrad festgestellt, alle diese zeigten ein Ki67 \geq 14% als Ausdruck gesteigerter Zellproliferation. Außerdem zeigten 75% der 20 G2-differenzierten Karzinome ein Ki67 \geq 14%. Alle Patientinnen erhielten eine Kombinationstherapie nach jeweils geltenden Leitlinien, im Falle einer Chemotherapie anthracyclin- und taxan-basiert. Eine Somatostatinrezeptor-2A-Expression im Tumorgewebe wurde in 14 Fällen (46,6%) registriert. In zwei dieser Fälle erfolgte bei Verdacht auf ein Primäris anderer Lokalisation und bei weiteren zwei bei vorhandener Metastasierung im CT als additives spezifisches Diagnoseverfahren eine Somatostatinrezeptor-basierte Bildgebung. Die neuroendokrine Differenzierung der Metastasen wurde bestätigt. Bei keiner unserer Patientinnen wurde ein Primäris anderer Lokalisation nachgewiesen, wenngleich in der Literatur dieser Ausschluss häufig empfohlen wird. Eine Patientin mit metastasiertem neuroendokrinen Mammakarzinom erhielt im Rahmen einer Multimodaltherapie eine spezifische Somatostatinanalogtherapie. Beobachtet wurde hier analog zu gesichteten Fallserien ein gutes Therapieansprechen. Der langfristige Krankheits- und Therapieverlauf sowie Todesfälle konnten in 24 Fällen (80%) nachverfolgt werden. Die Ergebnisse sind Gegenstand einer weiteren Arbeit.

Zur Unterscheidung dieser Entität von anderen Brustkrebssubtypen sind klinische Merkmale nicht und die Morphologie nur bedingt hilfreich. Daher fordern einige Autoren die Immunhistochemie für die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin routinemäßig zur Diagnosebestätigung einzusetzen. Wenngleich abschließende vergleichende Daten zur optimalsten Therapiewahl fehlen, scheint diese wie bei den herkömmlichen Mammakarzinomen anhand der gleichen prognostischen und prädiktiven Faktoren auszurichten zu sein (Tumorbiologie, Lymphknotenstatus sowie molekulare Subtypisierung). Somatostatinrezeptor-basierte Diagnose- und Therapiemethoden als ergänzende Maßnahmen können bei positivem Metastasenstatus sinnvoll sein. Ob Forschungsfortschritte im Bereich der Genexpressionsanalyse Grundlage für effektive Therapieansätze liefern werden, bleibt abzuwarten. Um evidenzbasierte Therapieempfehlungen und Prognosevorhersagen treffen zu können sind großangelegte Langzeitstudien notwendig.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Klinische Aspekte neuroendokriner Mammakarzinome

Röwer, R. (Universitätsklinikum Düsseldorf), Düsseldorf
 Fehm, T., Düsseldorf
 Baldus, S. E., Bergisch Gladbach
 Luccak, K., Otten, S., Neumann, M., Düsseldorf

Einleitung:

Neuroendokrine Neoplasien der Mamma stellen eine seltene Entität dar, die sich durch eine spezifische Histomorphologie in Kombination mit einer neuroendokrinen Markerexpression auszeichnet. Die Häufigkeit dieser Entität wird in der Literatur meistens mit bis zu 5% angegeben. Der neuroendokrine Zellanteil dieser heterogenen Tumorgruppe ist sehr variabel. Ob die Implikation des neuroendokrinen Status für Prognose und Therapiewahl relevant ist, ist fraglich. In der vorliegenden Arbeit werden Tumoreigenschaften, gewählte Diagnostik und Therapie im eigenen Kollektiv beschrieben und mit vorhandener Literatur verglichen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

In einer retrospektiven Analyse von 2002 bis 2013 am Universitätsklinikum Düsseldorf konnten 30 Fälle eines neuroendokrinen Mammakarzinoms identifiziert und nach einer systematischen Literaturrecherche mit gesichteten Fällen verglichen werden. Die Einstufung als neuroendokrines Mammakarzinom erfolgte analog der WHO-Definition von 2003, wenn mehr als 50% der Tumorzellen Chromogranin A und/oder Synaptophysin exprimierten. Diagnostik und Therapie aller Patientinnen erfolgte nach den jeweils aktuellen S3-Leitlinien und AGO-Empfehlungen analog zum Vorgehen bei nicht neuroendokrinen differenzierten Mammakarzinomen. Spezifische Somatostatinrezeptor-basierte Diagnose- und Therapiemethoden wurden ggf. ergänzend eingesetzt.

Ergebnisse:

Das Erkrankungsalter der Patientinnen im Untersuchungskollektiv lag zwischen 28 und 84 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter lag übereinstimmend zur Literatur mit 61,6 Jahren im fortgeschrittenen, zumeist postmenopausalen Alter. Bei keiner Patientin lagen Symptome einer funktionellen endokrinologischen Hyperaktivität vor. Analog dazu sind in der Literatur nur drei Fälle eines neuroendokrinen Mammakarzinoms als Ursache eines hormonellen Syndroms bekannt. Neuroendokrine Mammakarzinome sind laut Literatur üblicherweise Hormonrezeptor-positiv und zumeist HER2/neu-negativ. Entsprechend stellten sich im Kollektiv 28 Karzinome (93,3%) hormonrezeptorpositiv, zwei davon zugleich Her2/neu-positiv, und zwei Karzinome als triplenegativ dar. Bei 8 (26,7%) der Tumoren des Untersuchungskollektivs wurde ein G3-Differenzierungsgrad festgestellt, alle diese zeigten ein Ki67≥14% als Ausdruck gesteigerter Zellproliferation. Außerdem zeigten 75% der 20 G2-differenzierten Karzinome ein Ki67≥14%.

N=30	Tumoreigenschaften				
	pT1	pT2	pT3	pT4	Tx
9	16	1	3	1	
N0	N1	N2	N3	Nx	
16	8	0	3	3	
ÖR pos	PR pos	Her2 pos	SSTR2A pos	M1 primär	
28	23	2	14	2	
G1	G2	G3	Gx	Ki67≥14%	
1	20	8	1	22	

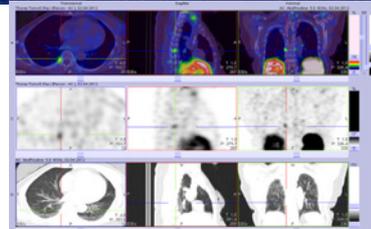


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Alle Patientinnen erhielten eine Kombinationstherapie nach jeweils geltenden Leitlinien, im Falle einer Chemotherapie anthracyclin- und taxan-basiert. Eine Somatostatinrezeptor-2A-Expression im Tumorgewebe wurde in 14 Fällen (46,7%) registriert. In zwei dieser Fälle erfolgte bei Verdacht auf ein Primärium anderer Lokalisation und bei weiteren zwei bei vorhandener Metastasierung im CT als additives spezifisches Diagnoseverfahren eine Somatostatinrezeptor-basierte Bildgebung. Die neuroendokrine Differenzierung der Metastasen wurde bestätigt. Bei keiner unserer Patientinnen wurde ein Primärium anderer Lokalisation nachgewiesen, wengleich in der Literatur dieser Ausschluss häufig empfohlen wird. Eine Patientin mit metastasiertem neuroendokrinen Mammakarzinom erhielt im Rahmen einer Multimodaltherapie eine spezifische Somatostatinanalogtherapie. Beobachtet wurde hier analog zu gesichteten Fallserien ein gutes Therapieansprechen. Der langfristige Krankheits- und Therapieverlauf sowie Todesfälle konnten in 24 Fällen (80%) nachverfolgt werden. Die Ergebnisse sind Gegenstand einer weiteren Arbeit.



Beispiel für eine Somatostatinrezeptor-gestützte SPECT-CT-Fusionsbildgebung ("single photon emission computed tomography") zur Detektion neuroendokriner Metastasen im Rahmen des Tumorstaging bei gesichertem neuroendokrinen Mammakarzinom (z.N. nach OP des Primärium) mit kräftiger immunohistochemisch nachgewiesener Somatostatinrezeptors-2A-Expression (Score 3 auf einer Skala von 0-3). Die SPECT-CT-Fusionsbildgebung (obere Reihe) zeigt multiple ossäre vertebrale sowie eine sternale Metastase(n). Die mittlere Reihe zeigt die alleinige nuklearmedizinische Rezeptordetektion. Bilder freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. C. Anke und der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, Direktor Prof. Dr. H.-W. Müller.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Zur Unterscheidung dieser Entität von anderen Brustkrebssubtypen sind klinische Merkmale nicht und die Morphologie nur bedingt hilfreich. Daher fordern einige Autoren die Immunhistochemie für die neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin routinemäßig zur Diagnosebestätigung einzusetzen. Wengleich abschließende vergleichende Daten zur optimalsten Therapiewahl fehlen, scheint diese wie bei den herkömmlichen Mammakarzinomen anhand der gleichen prognostischen und prädiktiven Faktoren auszurichten zu sein (Tumorbiologie, Lymphknotenstatus sowie molekulare Subtypisierung). Somatostatinrezeptor-basierte Diagnose- und Therapiemethoden als ergänzende Maßnahmen können bei positivem Metastasenstatus sinnvoll sein. Ob Forschungsfortschritte im Bereich der Genexpressionsanalyse Grundlage für effektive Therapieansätze liefern werden, bleibt abzuwarten. Um evidenzbasierte Therapieempfehlungen und Prognosevorhersagen treffen zu können sind großangelegte Langzeitstudien notwendig.

Prädiktive *BRCA1/2*-Gendiagnostik auf der Basis von Gewebeanalysen

A. Hübbel¹, K. Keupp¹, J. Kirfel², J. Köhler¹, S. Kröber¹, P. Nürnberg³, K. Rhiem¹, B. Wappenschmidt¹, R. Schmutzler¹

¹ Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Köln,

² Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln, CCG,

³ Cologne Center for Genomics

Hintergrund

Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* führen zu einem stark erhöhten Lebenszeitrisiko an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken. Herkömmliche Methoden der genetischen Keimbahnuntersuchungen erforderten bislang Proben der lebenden Indexpatientin (z.B. Blut, Speichel). Bisher konnten daher keine aussagekräftigen prädiktiven *BRCA1/2*-Genanalysen in Familien ohne lebenden Indexfall angeboten werden. Mit Einführung des *Next-Generation-Sequencings* (NGS) ist eine Hochdurchsatz-Mutationsanalyse in Formalin-fixierten-Paraffin-eingebetteten (FFPE)-Gewebe verstorbener Indexpatientinnen in einem parallelen Sequenzierverfahren möglich geworden.

Methode

Aus einer Hochrisikofamilie, bei der alle Erkrankten bereits verstorben waren, stellte sich eine gesunde Ratsuchende zur genetischen Beratung vor. Von der Mutter (Index) der Ratsuchenden stand noch Normalgewebe in Form einer Probe einer Ovarialkarzinom-Operation zur Verfügung, aus welchem DNA extrahiert und zur NGS-Analyse sowie anschließenden Sanger Sequenzierungen verwendet wurde.

Ergebnisse

Im Normalgewebe der Indexpatientin konnte die pathogene Mutation c.5266dupC, p. (Gln1756Profs*74) im *BRCA1*-Gen als heterozygote Keimbahnmutation identifiziert werden. Die allele-read-frequency von 75% im Tumorgewebe deutete auf einen Verlust des WT-Allels (*loss of heterozygosity*) hin. Dies konnte mittels anschließender Sanger-Sequenzierung bestätigt werden.

Diskussion

Am Beispiel dieser Familie konnten wir zeigen, dass die Genanalyse an FFPE-Material den Nachweis kausaler Keimbahnmutationen verstorbener Indexpatienten erlaubt, um eine prädiktive Testung gesunder Ratsuchender und eine präzisere Risikokalkulationen in solchen Fällen zu ermöglichen.

Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei eine genaue Abgrenzung des Normalgewebes vom Tumorgewebe durch den Pathologen, um eindeutig zwischen Keimbahn- /somatischen Mutationen und reinen Tumorgewebsassoziierten Mutationen unterscheiden zu können. Nur hierdurch ist eine Entlastung der Ratsuchenden bei positiver Indextestung und negativen prädiktivem Befund prinzipiell möglich. Ein noch ungelöstes rechtliches Problem dieses zielführenden Vorgehens stellen die Eigentumsverhältnisse dar, da prozessiertes Gewebematerial Eigentum des Krankenhauses und nicht des Patienten bzw. dessen Verwandten ist. Hier besteht Nachbesserungsbedarf auf der rechtlichen Ebene.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

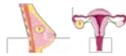
Prädiktive BRCA1/2-Gendiagnostik auf der Basis von Gewebeanalysen

Autoren:

A. Hübbel¹, K. Keupp¹, J. Kirfel², J. Köhler¹, S. Kröber¹, P. Nürnberg³, K. Rhiem¹, B. Wappenschmidt¹, R. Schmutzler¹

¹Zentrum Familiärer Brust- und Eierstockkrebs, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Köln, ²Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln, CCG, ³Cologne Center for Genomics

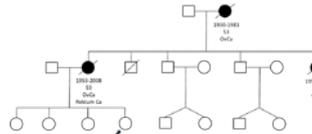
Einleitung:



Quelle: Servier Medical Art

- Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 führen zu einem stark erhöhten Lebenszeitrisko für Brust und Eierstockkrebs

- Herkömmliche Methoden der genetischen Keimbahnuntersuchungen erforderten bislang Proben der lebenden Indexpatientin (z.B. Blut oder Speichel).



- Bisher konnten daher keine aussagekräftigen prädiktiven BRCA1/2-Genanalysen in Familien ohne lebenden Indexfall angeboten werden.

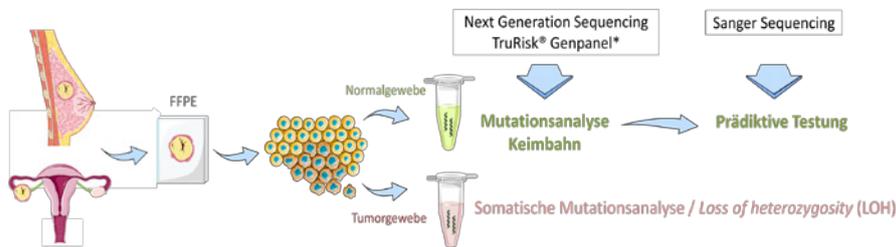
Mit Einführung des *Next-Generation-Sequencings* (NGS) ist eine Hochdurchsatz-Mutationsanalyse in Formalin-fixierten-Paraffin-eingebetteten (FFPE)-Gewebe verstorbener Indexpatientinnen in einem parallelen Sequenzierverfahren möglich geworden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:



Quelle: Servier Medical Art

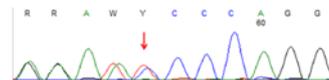


213. Tagung der NWGGG

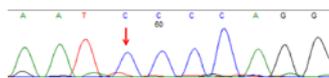
12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Im Normalgewebe der verstorbenen Indexpatientin konnte die pathogene Mutation c. 5266dupC, p.(Gln1756Profs*74) im BRCA1-Gen als heterozygote Keimbahnmutation identifiziert werden
- Die allele-read-frequency von 75% im Tumorgewebe deutete auf einen Verlust des WT-Allels (*loss of heterozygosity*) hin.
- Entlastung von Familienmitgliedern möglich



Normalgewebe



Tumorgewebe
LOH-Analyse

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- die Genanalyse an FFPE-Material der verstorbener Indexpatienten erlaubt eine prädiktive Testung gesunder Ratsuchender und eine präzisere Risikokalkulation bzw. Entlastung
- Wichtig ist genaue Abgrenzung des Normalgewebes vom Tumorgewebe durch den Pathologen, um eindeutig zwischen Keimbahn- /somatischen Mutationen und reinen Tumorgewebsassoziierten Mutationen zu unterscheiden
- Nur hierdurch ist eine Entlastung der Ratsuchenden bei positiver Indexbestimmung und negativen prädiktivem Befund prinzipiell möglich
- Ein ungelöstes rechtliches Problem dieses zielführenden Vorgehens stellen die Eigentumsverhältnisse dar, da prozessiertes Gewebematerial Eigentum des Krankenhauses und nicht des Patienten bzw. dessen Verwandten ist

Eine EZH2-Inhibition sensitiviert BRCA1-defiziente Mammakarzinome gegenüber einer Therapie mit dem PI3K-Inhibitor BKM120

J. Puppe^{1,5,6}, M. van de Ven¹, E. van der Burg¹, U. Boon¹, O. van Tellingen³, P. Bouwman¹, P. Mallmann^{4,6}, R. Schmutzler^{5,6}, M. van Lohuizen², J. Jonkers¹

¹ Division of Molecular Pathology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

² Division of Molecular Genetics, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

³ Department of Clinical Chemistry Preclinical Pharmacology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Cologne, 50931 Cologne, Germany

⁵ Center of Familial Breast and Ovarian Cancer, University Hospital of Cologne, 50931 Cologne, Germany

⁶ Center for Integrated Oncology, University Hospital of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937, Cologne, Germany

Hintergrund:

BRCA1-defiziente Brusttumoren sind mit einer schlechten Überlebensrate assoziiert. Daher ist die Entwicklung einer zielgerichteten Therapie für BRCA1-defiziente Mammakarzinome von großer Bedeutung. Das Polycomb-Group Protein EZH2 ist durch die Trimethylierung von H3K27me₃ in der Repression von Genen involviert. Wir konnten bereits nachweisen, dass eine EZH2-Überexpression in BRCA1-defizienten Tumorzellen funktionell relevant ist und ein potentiell Therapieziel darstellt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine PI3K Inhibition in Tumoren mit einem Defekt in der homologen Rekombination DNA-Schäden induziert. Dadurch stellt der PI3K/ATK Signalweg ein weiteres attraktives Ziel für die Behandlung von BRCA1-defizienten Brusttumoren dar.

Methoden:

Um eine mögliche Synergie zwischen dem EZH2-Inhibitor GSK126 und dem PI3K-Inhibitor BKM120 zu untersuchen, haben wir ein Mausmodell mit einer hohen Homologie gegenüber humanen BRCA1-defizienten Brusttumoren benutzt (K14cre;Brca1F/F;p53F/F).

Ergebnisse:

Die Kombinationstherapie mit dem EZH2- und PI3K-Inhibitor führte in BRCA1-defizienten Zelllinien, im Vergleich zu einer Einzelbehandlung, zu einer ausgeprägten Wachstumshemmung. Im Mausmodell zeigte der EZH2-Inhibitor GSK126 keinen signifikanten Effekt. BKM120 führte zu einer moderaten Hemmung des Tumorstwachstums in vivo. Allerdings kam es unter der dualen Blockade mit dem EZH2-Inhibitor GSK126 und dem PI3-Inhibitor BKM120 zu einer signifikanten Reduktion der Tumorgöße und verlängerten Überlebenszeit. Immunohistochemische Analysen im Tumorgewebe demonstrierten eine effektive Zielinhibition von H3K27me₃-levels (GSK126) und p-AKT expression (BKM120).

Zusammenfassung:

Eine EZH2 Inhibition mit GSK126 sensitiviert BRCA1-defiziente Brust-tumoren gegenüber einer Therapie mit dem PI3K-Inhibitor BKM120. Unsere Daten zeigen auf, dass diese Kombination eine effektive Behandlung für BRCA1-defiziente Tumoren darstellt.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017****Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf****Abstract Titel / Autoren:****Eine EZH2-Inhibition sensitiviert BRCA1-defiziente Mammakarzinome gegenüber einer Therapie mit dem PI3K-Inhibitor BKM120**Julian Puppe^{1,5,6}, Marieke van de Ven¹, Eline van der Burg¹, Ute Boon¹, Olaf van Tellingen³, Peter Bouwman¹, Peter Mallmann^{4,6}, Rita Schmutzler^{5,6}, Maarten van Lohuizen², Jos Jonkers¹¹ Division of Molecular Pathology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066CX Amsterdam, The Netherlands² Division of Molecular Genetics, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands³ Department of Clinical Chemistry Preclinical Pharmacology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Cologne, 50931 Cologne, Germany⁵ Center of Familial Breast and Ovarian Cancer, University Hospital of Cologne, 50931 Cologne, Germany⁶ Center for Integrated Oncology, University Hospital of Cologne, Kerpener Straße 62, 50937, Cologne, Germany**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017****Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf****Einleitung:**

BRCA1-defiziente Brusttumoren sind mit einer schlechten Überlebensrate assoziiert. Daher ist die Entwicklung einer zielgerichteten Therapie für BRCA1-defiziente Mammakarzinome von großer Bedeutung. Das Polycomb-Group Protein EZH2 ist durch die Trimethylierung von H3K27me3 in der Repression von Genen involviert. Wir konnten bereits nachweisen, dass eine EZH2-Überexpression in BRCA1-defizienten Tumorzellen funktionell relevant ist und ein potentielles Therapieziel darstellt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine PI3K Inhibition in Tumoren mit einem Defekt in der homologen Rekombination DNA-Schäden induziert. Dadurch stellt der PI3K/ATK Signalweg ein weiteres attraktives Ziel für die Behandlung von BRCA1-defizienten Brusttumoren dar.

Material und Methoden:

Um eine mögliche Synergie zwischen dem EZH2-Inhibitor GSK126 und dem PI3K-Inhibitor BKM120 zu untersuchen, haben wir ein Mausmodell mit einer hohen Homologie gegenüber humanen BRCA1-defizienten Brusttumoren benutzt (K14cre;Brca1F/F;p53F/F).

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017****Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf****Ergebnisse:**

Die Kombinationstherapie mit dem EZH2- und PI3K-Inhibitor führte in BRCA1-defizienten Zelllinien, im Vergleich zu einer Einzelbehandlung, zu einer ausgeprägten Wachstumshemmung. Im Mausmodell zeigte der EZH2-Inhibitor GSK126 keinen signifikanten Effekt. BKM120 führte zu einer moderaten Hemmung des Tumorwachstums in vivo. Allerdings kam es unter der dualen Blockade mit dem EZH2-Inhibitor GSK126 und dem PI3-Inhibitor BKM120 zu einer signifikanten Reduktion der Tumorgroße und verlängerten Überlebenszeit. Immunohistochemische Analysen im Tumorgewebe demonstrierten eine effektive Zielinhibition von H3K27me3-levels (GSK126) und p-AKT expression (BKM120).

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Eine EZH2 Inhibition mit GSK126 sensitiviert BRCA1-defiziente Brust-tumoren gegenüber einer Therapie mit dem PI3K-Inhibitor BKM120. Unsere Daten zeigen auf, dass diese Kombination eine effektive Behandlung für BRCA1-defiziente Tumoren darstellt.

Gynäkologische Deszensus-Chirurgie bei hochaltrigen Patientinnen: Eine Fall-Kontroll-Studie zu Co-Morbidität und chirurgischen Komplikationen

A. Mothes¹, T. Lehmann², A. Kwetkat³, M. Radosa¹, I. Runnebaum¹

¹ Universitätsfrauenklinik Jena, Jena,

² Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena,

³ Klinik für Geriatrie, Universitätsklinikum, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Ziel ist der Vergleich von hochaltrigen Patientinnen mit einer jüngeren Kontrollgruppe nach Deszensus-Chirurgie hinsichtlich Co-Morbidität und Komplikationen.

Im Fall-Kontroll-Design erfolgte die Analyse konsekutiver Daten nach Deszensus-Chirurgie ab vollendetem 80. Lebensjahr und einer jüngeren Kontrollgruppe (63±10a) mittels Clavien-Dindo (CD)-Klassifikation chirurgischer Komplikationen, Charlson Comorbidity Index und Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics (CIRS-G). Statistik: Student's t-, Fisher's exact- und Mann-Whitney U-Tests.

Es wurden n=57 v/s n=60 Operationen erfasst. Bei Hochaltrigen lag häufiger ein Grad IV. Prolaps vor ($p < 0,001$), es erfolgte häufiger eine apikale Fixation ($p < 0,001$), die OP-Zeiten unterschieden sich nicht. Bei Hochaltrigen fanden sich 21% CD II+III-Komplikationen, in der Kontrollgruppe 6,6% ($p = 0,031$). In beiden Gruppen traten keine CD IV- und V-Komplikationen auf, die Verweildauer lag bei 5 (± 1) v/s 4,07 ($\pm 0,82$; $p < 0,001$) Tagen, eine stationäre Weiterbetreuung erfolgte häufiger bei hochaltrigen Patientinnen ($p < 0,001$). Die Co-Morbidität Hochaltriger unterschied sich von der Kontrollgruppe in der Anzahl (median 2,0 v/s 1,5; $p < 0,001$), im CIRS-G ($4,07 \pm 2,15$ v/s $2,35 \pm 1,66$; $p < 0,001$), im Charlson Index ($1,57 \pm 1,60$ v/s $0,53 \pm 0,67$; $p < 0,001$) sowie bei Demenz ($9,25\%$ v/s 0% ; $p = 0,023$) und Endoprothesen ($29,6\%$ v/s $10,1\%$; $p = 0,016$).

Ein Genitaldeszensus kann bei hochaltrigen Patientinnen sicher chirurgisch versorgt werden. Komplikationen erreichten in keinem Fall eine Intensivtherapiepflichtigkeit oder Lebensbedrohlichkeit, führten aber zu einer verlängerten Verweildauer und häufiger zu geriatrischer oder internistischer stationärer Weiterbehandlung.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

**Gynäkologische Deszensuschirurgie bei hochaltrigen Patientinnen:
Eine Fall-Kontroll-Studie zu Co-Morbidität und chirurgischen Komplikationen**

Mothes AR*, Lehmann T**, Kwetkat A***, Radosa MP*, Runnebaum IB*

*Universitätsfrauenklinik Jena, Abt. Allgemeine Gynäkologie

**Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Friedrich-Schiller-Universität

***Klinik für Geriatrie, Universitätsklinikum, Friedrich-Schiller-Universität Jena

EinleitungJede zweite Frau in Deutschland erreicht heute das 85. Lj.
Statistisches Bundesamt, Presseerklärung 10/2012Menschen werden nicht nur älter, sondern auch gesünder älter
Anspruch an QoL und Erhalt sozialer Selbständigkeit

Klinker in Beckenbodenzentren: komplexe Frage, ob und mit welchem Risiko auch hochaltrigen, multimorbiden Patientinnen eine operative Therapie angeboten werden kann.

Ziel: Vergleich von hochaltrigen Patientinnen mit einer jüngeren Kontrollgruppe nach Deszensuschirurgie hinsichtlich Co-Morbidität und chirurgischen Komplikationen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**Patientinnen und Methoden**

- Fall-Kontroll-Design
- Gruppen: Deszensuschirurgie nach vollendetem 80. LJ v/s Kontrollgruppe im Alter 63 (SD 10a)
- Clavien-Dindo (CD)-Klassifikation chirurgischer Komplikationen
- Charlson Comorbidity Index
- Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics (CIRS-G)

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Patientinnen und Methoden

- Fall-Kontroll-Design
- Gruppen: Deszensuschirurgie nach vollendetem 80. LJ v/s Kontrollgruppe im Alter 63 (SD 10a)
- Clavien-Dindo (CD)-Klassifikation chirurgischer Komplikationen
- Charlson Comorbidity Index
- Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics (CIRS-G)

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Diskussion und Schlussfolgerungen

Ein Genitalesdeszensus kann auch bei hochaltrigen Patientinnen sicher chirurgisch versorgt werden.

Komplikationen erreichten in keinem Fall das Ausmaß von Intensivpflichtigkeit oder Lebensbedrohlichkeit.

Bei über 80-jährigen Patientinnen war die stationäre VWD länger und es kam häufiger zu einer geriatrischen oder internistischen Weiterbehandlung.

Systematische Klassifikation der Elongatio cervicis uteri bei Patientinnen mit Descensus genitalis

A. Mothes¹, H. Mothes², R. Fröber³, M. Radosa¹, I. Runnebaum¹

¹ Universitätsfrauenklinik Jena, Jena,

² Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena,

³ Institut für Anatomie 1, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Definition, Prävalenz und Klassifikation der Elongatio cervicis uteri sind unklar, obwohl sie im ICD-System registriert ist. Eine elongierte Cervix scheint mit dem Genitaldeszensus assoziiert zu sein, jedoch sind in der Literatur nur wenige Informationen zu finden. (Merz et al. 1996, Ibeau et al. 2010, Berger et al. 2012) Insbesondere die kontroverse Diskussion um den Uterus- oder Zervixerhalt im Rahmen einer Deszensusoperation (Walters et al. 2008) wirft interessante Fragen auf. In Fallserien wurde beobachtet, dass eine Elongatio cervicis sich nach uteruserhaltender Deszensuschirurgie entwickeln oder weiterentwickeln kann. (Vierhout et al. 2013, Hyakutake et al. 2014) Es bedarf grundlegender klinischer Forschung zur Definition und Klassifikation der Elongatio cervicis uteri, die zu einem besseren Verständnis dieser anatomisch-pathologischen Veränderung des Uterus bei Deszensuspatientinnen führen kann. Ziel dieser Arbeit sind Definition und Klassifikation der Elongatio cervicis uteri und Vergleich uteriner Maße bei Genitaldeszensus mit einer Kontrollgruppe

Im Fall-Kontroll-Design erfolgte die Datenanalyse nach Hysterektomie bei Genitaldeszensus oder atypischer Endometriumhyperplasie / FIGO I Endometriumkarzinom ohne Deszensusbefund. Nach Vermessung der auf Operationsfotos abgebildeten Uteri wurde die Korpus-Zervix-Ratio (CCR) ermittelt. Die Zervix wurde als physiologisch (Grad 0, $CCR > 1,5$) oder elongiert (Grad I [$CCR > 1$ und $< 1,5$], II [$CCR > 0,5$ und < 1], III [$CCR < 0,5$]) klassifiziert.

Bei 97,62% Patientinnen aus der Deszensus-Gruppe lag eine Elongatio cervicis vor (Grad I, 44/288 [15,27%]; II, 212 [73,61%]; III, 32 [11,11%]). Die mittlere CCR war beim Deszensus II. und III. Grades größer, als beim uterovaginalen Totalprolaps ($0,96 \pm 0,39$ vs. $0,75 \pm 0,22$; $p < 0,001$). Grad einer Elongation und Deszensusgrad waren assoziiert ($p < 0,001$). Während sich eine elongierte Zervix häufiger in der Deszensusgruppe fand ($p < 0,001$), unterschieden sich die Mittelwerte der uterinen Gesamtlänge zwischen den Gruppen nicht ($8,00 \pm 1,6$ vs. $8,22 \pm 1,32$ cm), die mittlere errechnete Zervixlänge war jedoch in der Deszensus-Gruppe größer, als in der Kontrollgruppe ($4,40 \pm 1,12$ vs. $3,14 \pm 0,87$ cm; $p < 0,001$).

Eine Elongation der uterinen Zervix konnte bei der Mehrzahl der im Rahmen einer Deszensusoperation hysterektomierten Patientinnen gefunden werden. Der uterovaginale Totalprolaps war mit höhergradiger Elongatio assoziiert. Die auf der Korpus-Zervix-Ratio basierende Definition und Klassifikation der Elongatio cervicis kann ein Beitrag zur weiteren Untersuchung morphologischer Veränderungen des Uterus beim Genitaldeszensus sein.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Titel / Autoren:

Systematische Klassifikation der Elongatio cervicis uteri bei Patientinnen mit Descensus genitalis

Mothes AR*, Mothes H**, Fröber R***, Radosa MP*, Runnebaum IB*

*Universitätsfrauenklinik Jena, Abt. Allgemeine Gynäkologie
**Klinik für allgemeine, viszerale und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller-Universität Jena
***Anatomisches Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena



Systematic classification of uterine cervical elongation in patients with pelvic organ prolapse

Anke R. Mothes*, Henning Mothes*, Rosemarie Fröber*, Marc P. Radosa*, Ingo B. Runnebaum**

*Department of Gynecology, Jena University Hospital, Friedrich-Schiller-University Jena, Germany
**Department of General, Visceral and Vascular Surgery, Jena University Hospital, Friedrich-Schiller-University Jena, Germany
***Department of Anatomy, Friedrich-Schiller-University Jena, Germany

Einleitung

Die Elongatio cervicis uteri ist im ICD-System registriert, obwohl Definition, Prävalenz und Klassifikation unklar sind.

Ziel: Beitrag zur grundlegenden klinischen Forschung mit Definition und Klassifikation der Entität zum besseren Verständnis der Elongatio cervicis als anatomisch-pathologische Veränderung des Uterus bei Descensuspatientinnen



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden

- Messungen an n = 364 Fotos von Post-Hysterektomiepräparaten bei Genitalesdescensus und einer Kontrollgruppe ohne Descensusbefund
- Ermittlung der Korpus-Zervix-Ratio (CCR)
- Definition der physiologischen uterine Proportion (Grad 0) : CCR > 1,5
- Definition der Elongatio cervicis uteri Grad I-III (s. Abb.)
- Errechnung der absoluten Zervixlänge nach der Formel:

$$Cx \text{ calc} = \frac{Cx \text{ op-report} \times Ut \text{ length absolut}}{(Corpus \text{ op-report} + Cx \text{ op-report})}$$



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse

- Elongatio per definitionem: 97,62% der Uteri aus der Descensusgruppe
- Grad I 15,3% (44/288), Grad II 73,6% (212/288), Grad III 11,1% (32/288)
- mit signifikantem Unterschied zur Kontrollgruppe
- mittlere CCR war bei Descensus II./III. größer als beim Totalprolaps
- 0,96 (SD 0,39) v/s 0,75 (SD 0,22) $p < 0,001$
- während die uterine Gesamtlänge der Gruppen sich nicht unterschied
- 8,00 (SD 1,6) v/s 8,22 (SD 1,32 cm)
- war die nach o.g. Formel errechnete Zervixlänge in der Descensusgruppe größer als in der Kontrollgruppe
- 4,40 (SD 1,12) v/s 3,14 (SD 0,87 cm) $p < 0,001$

Diskussion und Schlussfolgerungen

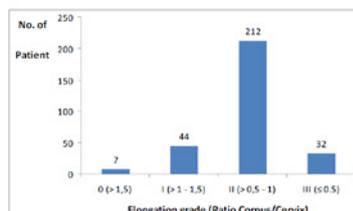
- Daten bestätigen die Hypothese, nach der ein Genitalesdescensus mit einer Elongatio der uterinen Zervix assoziiert ist
- sowie den Ansatz, die Elongatio cervicis uteri anhand der Korpus-Zervix-Ratio zu definieren.

Table 1. Baseline characteristics

Variable	Prolapse group (n = 295)	Control group (n = 69)	P ^a
Age (years)	63.90 ± 10.20	67.00 ± 10.44	0.29
Body mass index (kg/m ²)	29.42 ± 11.72	31 ± 7	0.5
Uterine weight (g)	78.59 ± 65.77	94.46 ± 39.98	0.064

Data are presented as mean ± standard deviation.

^aChi-squared test.



Das TOT zur Behandlung der Dranginkontinenz

W. Jäger, S. Ludwig, M. Stumm, P. Mallmann

Universitäts-Frauenklinik Köln, Köln

Bei Patientinnen mit einer Dranginkontinenz führen wir im Rahmen unseres operativen Behandlungskonzeptes zunächst die bilaterale apikale Fixation der Scheide durch die CESA oder VASA Operation durch. Dadurch werden circa 40% aller Frauen wieder kontinent. Wenn die „Versager“ zusätzlich noch ein suburethrales Band (TOT) erhielten, wurden zusätzlich 50% der Patientinnen wieder kontinent, was zu einer Gesamtkontinenzrate nach CESA/VASA und ggf. TOT von 70% bis 85% aller Patientinnen führte. Wir haben uns im Rahmen dieser Studie gefragt, ob man diesen 50% der Patientinnen evtl. die CESA oder VASA ersparen könnte, wenn man mit dem „kleinen“ Eingriff des TOT beginnen würde.

Die Diagnose der Dranginkontinenz basierte auf strukturierten Interviews mit Dokumentation mittels Fragebögen und Mitktionsprotokollen. Bei allen Patientinnen hatten konservative Behandlungen nicht geholfen. Die Patientinnen wurden nach „informed consent“ zunächst mit einem TOT behandelt. Wir gingen vorsichtig davon aus, dass 40% der Patientinnen dadurch wieder kontinent würden und deshalb keiner CESA oder VASA bedürften.

12 Patientinnen mit einer Dranginkontinenz erhielten als ersten operativen Behandlungsschritt ein TOT. Keine der Patientinnen wurde dadurch kontinent oder erzielte eine Besserung der Inkontinenz. Nach Studienprotokoll sollten nach 10 Patientinnen das Zwischenergebnis erhoben werden. Dabei sollten mindestens 4 Patientinnen wieder kontinent sein. Da dies bei keiner Patientin zutraf, wurde die Studie nach insgesamt 6-monatiger Beobachtungszeit abgebrochen.

Die Ergebnisse dieser Behandlung waren unerwartet. Wir hatten laut eigenen Beobachtungen mit einer Heilungschance von circa 40% gerechnet. Auch in der Literatur wurde über Heilungen der Dranginkontinenz als Nebenbefund bei 20% der Inkontinenz-Patientinnen berichtet. In unserer Studie konnte aber bei keiner Patientin mit einer Dranginkontinenz durch ein TOT eine Kontinenz oder Verbesserung der Inkontinenz erzielt werden. Laut Studienplanung sollte bereits bei 10 Patientinnen eine Kontrolle erfolgen. Außerdem wollten die Patientinnen auch keine nachfolgend geplante CESA oder VASA mehr operieren lassen. Deshalb war der Abbruch korrekt. Die Ergebnisse können nur bedeuten, dass ein TOT nur dann die Dranginkontinenz korrigieren kann, wenn vorher die CESA oder VASA-Bänder eingelegt wurden. Dies wurde in den vorherigen Behandlungsstudien mehrfach gezeigt. Die Interpretation dieser Beobachtung kann bedeuten, dass ein TOT alleine nur dann eine Dranginkontinenz effektiv behandeln kann, wenn die apikale Aufhängung der Scheide noch intakt ist.

Rolle der Notch-Signalkaskade in der Endometriose

M. Götte, L. Kettler, D. Thavatheesan, M. Hubert, L. Kiesel, B. Greve

Universitätsklinikum Münster, Münster

Endometriose ist durch außerhalb des Cavum uteri auftretendes funktionell endometriales Gewebe gekennzeichnet. Die betroffenen Patientinnen leiden unter Verwachsungen im Unterleib, die häufig Schmerzen, Dysmenorrhoe und Sterilität hervorrufen. Das Stammzellkonzept der Endometriose postuliert, dass eine Auswanderung endometrialer Stammzellen aus dem Uterus, welche eine hohe Proliferation und Differenzierungsfähigkeit während der Menstruationszyklen ausweisen, die Ausbildung und Persistenz von Endometrioseherden begünstigt. Die erhöhte Expression des adulten Stammzellmarkers Musashi-1 in ektopen Endometrioseherden und Endometriumkarzinomgewebe (Götte et al. J Pathol 2008) legt eine Rolle des Notch-Msi1-Signalweges bei diesen Erkrankungen nahe. Das RNA-bindende Protein Musashi1 erfüllt eine regulatorische Funktion in der Notch-Signalkaskade, welche bei der Zell-Zell-Kommunikation zur Bestimmung des „cell-fate“ entscheidend ist. Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Auswirkung einer Hemmung dieses Signalwegs auf die Eigenschaften von Endometriosezellen in vitro im Hinblick auf zukünftige therapeutische Ansätze.

In der immortalisierte Endometriosezelllinie 12Z und in Primärzellkulturen von Endometriosepatientinnen wurde der Msi-Notch-Signalweg mittels siRNA gegen Msi1 und Msi2, sowie mittels gamma-Sekretase-Inhibitoren (GSI), welche die Notch-Aktivierung verhindern, inhibiert. Die Auswirkungen auf das Zellverhalten wurden mittels MTT-Assay, Zellzyklusanalyse und Annexin V-Apoptoseassay untersucht. Auswirkungen der Behandlung auf Notch-assoziierte Signalwege wurden mittels TaqMan low density array (TLDA), qPCR, Durchflusszytometrie und Western-Blotting analysiert.

GSI-Behandlung und Msi-knockdown führten zu einer Hemmung der Zellproliferation und zu einer Erhöhung der Apoptoserate. Nach GSI-Behandlung wurde in 12Z-Zellen eine Umverteilung der Zellzyklusphasen von der S-Phase zur G2-Phase nachgewiesen. TLDA- und qPCR-Analysen zeigten eine Fehlregulation zahlreicher Stammzell-assoziiierter Faktoren, wie LIFR, SOX2, PODXL und IFITM1 auf, welche im Falle des LIFR auf Proteinebene bestätigt werden konnten.

Eine Hemmung des Notch-Msi-Signalwegs führt in Endometriosezellen zu einer Hemmung des Zellwachstums und zu einer vermehrten Apoptose. Die Genexpressionsanalysen weisen auf neue Zusammenhänge zwischen dem Msi-Notch-Signalweg und weiteren Stammzell-assoziierten Wegen hin, wobei im Besonderen die Fehlregulation des LIFR die Möglichkeiten zukünftiger therapeutischer Ansätze erweitern könnte.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Rolle der Notch-Signalkaskade in der Endometriose

D. Thavatheesan¹, L. Kettler¹, M. Hubert¹, B. Greve², A.N. Schüring¹, M. Götte¹

¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; ²Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster

Einleitung:

Endometriose ist durch außerhalb des Cavum uteri auftretendes funktionell endometriales Gewebe gekennzeichnet. Die betroffenen Patientinnen leiden unter Verwachsungen im Unterleib, die häufig Schmerzen, Dysmenorrhoe und Sterilität hervorrufen (1). Das **Stammzellkonzept** der Endometriose postuliert, dass eine Auswanderung endometrialer Stammzellen aus dem Uterus, welche eine hohe Proliferation und Differenzierungsfähigkeit während der Menstruationszyklen aufweisen, die Ausbildung und Persistenz von Endometrioseherden begünstigt (2).

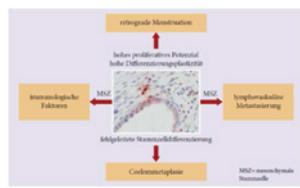
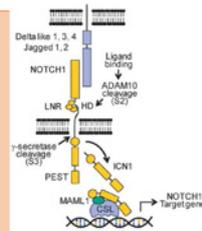


Abb. 1. Mögliche Beteiligung endometrialer Stammzellen an der Pathogenese der Endometriose

Die erhöhte Expression des adulten Stammzellmarkers Musashi-1 in ektopten Endometrioseherden und Endometriumkarzinomgewebe legt eine Rolle des Notch-Msi1-Signalweges bei diesen Erkrankungen nahe (3). Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung der Auswirkung einer Hemmung dieses Signalweges auf die Eigenschaften von Endometriosezellen in vitro im Hinblick auf zukünftige therapeutische Ansätze.



1) Sofo V, Götte M, Laganà AS, et al. Correlation between diion and endometriosis: an epigenetic route to unravel the pathogenesis of the disease. Arch Gynecol Obstet. 2015 Nov;292(5):973-86.
 2) Laganà AS, Salmeri FM, Vitale SG, Troilo O, Götte M. Stem Cell Trafficking During Endometriosis. Reprod Sci. 2017 Jan 1;19(3):71916687661.
 3) Götte M, Wolf M, Staebler A, Buchwitz O, Kelsch R, Schüring AN, Kiesel L. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. J Pathol. 2008 Jul;215(3):317-29.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

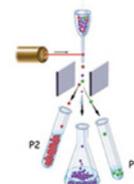
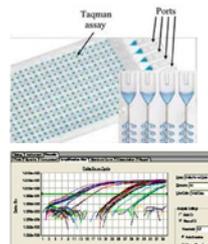
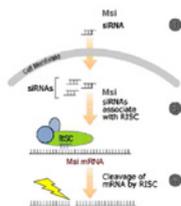
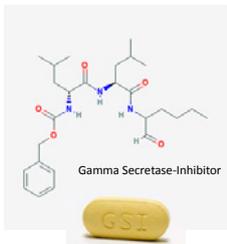
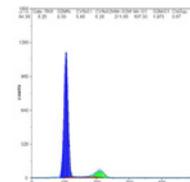
Material und Methoden:

In der immortalisierte Endometriosezelllinie 12Z und in Primärzellkulturen von Endometriosepatientinnen wurde der Msi-Notch-Signalweg mittels siRNA gegen Msi1 und Msi2, sowie mittels gamma-Sekretase-Inhibitoren (GSI), welche die Notch-Aktivierung verhindern, inhibiert.



Bildquelle: http://shop.combi-lab.de/instat02/img/1917_3/00cm2Flaschen.JPG

Die Auswirkungen auf das Zellverhalten wurden mittels MTT-Assay, Zellzyklusanalyse und Annexin V-Apoptoseassay untersucht. Auswirkungen der Behandlung auf Notch-assoziierte Signalwege wurden mittels TaqMan low density array (TLDA), qPCR, und Durchflusszytometrie analysiert.



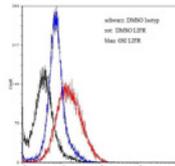
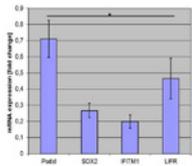
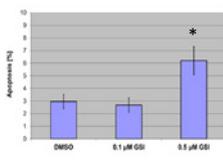
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

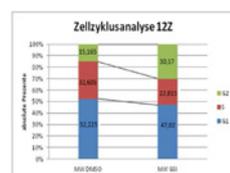
Ergebnisse:

GSI-Behandlung und Msi-knockdown führten zu einer Hemmung der Zellproliferation und zu einer Erhöhung der Apoptoserate. Nach GSI-Behandlung wurde in 12Z-Zellen eine Umverteilung der Zellzyklusphasen von der S-Phase zur G2-Phase nachgewiesen. TLDA- und qPCR-Analysen zeigten eine Fehlregulation zahlreicher Stammzell-assoziiierter Faktoren, wie LIFR, SOX2, PODXL und IFITM1 auf, welche im Falle des LIFR auf Proteinebene bestätigt werden konnten.



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Eine Hemmung des Notch-Msi-Signalweges führt in Endometriosezellen zu einer Hemmung des Zellwachstums und zu einer vermehrten Apoptose. Die Genexpressionsanalysen weisen auf neue Zusammenhänge zwischen dem Msi-Notch-Signalweg und weiteren Stammzell-assoziierten Wegen hin, wobei im Besonderen die Fehlregulation des LIFR die Möglichkeiten zukünftiger therapeutischer Ansätze erweitern könnte.



Kontakt: mgotte@uni-muenster.de

Einfluss der miRNA let-7d auf die epithelial-mesenchymale Transition in der Pathogenese der Endometriose

C. Brandhorst¹, L. Kiesel¹, B. Greve², M. Götte¹

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster,

² Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster

Die Endometriose ist durch außerhalb des Uterus auftretendes endometriales Gewebe charakterisiert, und mit einer Schmerzsymptomatik und reduzierter Fertilität assoziiert. Die bei dieser Erkrankung auftretende Fehlregulation kleiner nichtkodierender RNAs mit regulatorischer Funktion – der mikroRNAs – wird mit dem Pathogenesemechanismus in Zusammenhang gebracht. So stellten Cho et al. fest, dass die miRNA let-7d im Serum von Endometriosepatientinnen in der proliferativen Phase des Endometriums im Vergleich zu gesunden Frauen herunterreguliert war [1]. Außerdem konnte u.a. in oralen Plattenepithelkarzinomen gezeigt werden, dass eine Überexpression der miRNA let-7d eine Umkehr der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) als Grundlage invasiven Wachstums bewirken kann [2]. Dies gibt Anhalt zur Frage, inwieweit die miRNA let-7d in der gutartigen Krankheit Endometriose Teil der Pathogenese ist.

Die immortalisierte Endometriosezelllinie 12Z und die endometriale Stromazelllinie ST-t1b wurden transient mit let-7d Precursor-miRNA und unspezifischen Kontroll miRNAs transfiziert und die Auswirkungen auf die Zielgen- und Proteinexpression mittels qPCR, Western-Blotting und Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht. Auswirkungen der let-7-Hochregulation auf das Zellverhalten wurden in MTT-Proliferationsassays, Matrigel-Invasionskammerassays und mittels durchflusszytometrischer Zellzyklusanalyse untersucht.

Es konnten signifikante let-7d-abhängige Veränderungen der mRNA-Konzentrationen mehrerer EMT-Marker festgestellt werden. Dabei zeichneten sich starke Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Zelllinien St-T1b und 12Z ab. Während die stromale Endometrium-Zelllinie St-T1b eine Herabregulierung der mesenchymalen Marker N-Cadherin und Fibronectin und einen Trend zur Überexpression des epithelialen Markers E-Cadherin zeigt, bildet sich bei der epithelialen Endometriose-Zelllinie 12Z ein Bild einer verstärkten EMT mit signifikant erhöhten mesenchymalen Markern (Fibronectin, Snail1, Snail2, Vimentin, Twist und ZEB2) ab. Es lassen sich ebenfalls leichte Effekte der let-7d-Überexpression in der Invasion, Proliferation bzw. der Zellzyklusphasenverteilung erkennen.

Die miRNA let-7d könnte als einzelner Faktor einen Teil der Pathogenese der Endometriose durch eine Regulation der epithelial-mesenchymalen Transition beeinflussen. Weitere Untersuchungen an Primärkulturen erscheinen auf Basis dieser Daten lohnenswert. 1. Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor H S (2015) Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. *Fertility and sterility* 103: 1252-60.e1.2. Chang C-J, Hsu C-C, Chang C-H, Tsai L-L, Chang Y-C, Lu S-W, Yu C-H, Huang H-S, Wang J-J, Tsai C-H, Chou M-Y, Yu C-C, Hu F-W (2011) Let-7d functions as novel regulator of epithelial-mesenchymal transition and chemoresistant property in oral cancer. *Oncology reports* 26: 1003-1010



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Der Einfluss der miRNA let-7d auf die epithelial-mesenchymale Transition in der Pathogenese der Endometriose

C. Brandhorst¹, L. Kiesel¹, B. Greve², M. Götte¹

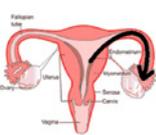
¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe;

²Klinik für Strahlentherapie-Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster

Einleitung:

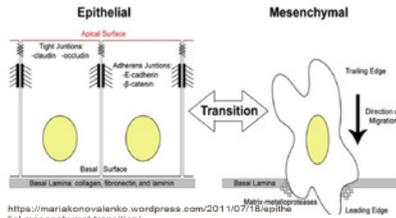
Endometriose ist eine gutartige, östrogenabhängige, chronisch gynäkologische Erkrankung. Sie wird durch das Vorkommen von endometrialem Gewebe aus dem Uterus an einer nicht natürlichen Stelle, wie auf dem Peritoneum des Beckens, beschrieben.

Nach der Theorie von Sampson implantieren sich endometriale Zellen nach der retrograden Menstruation an ektopen Orten wie der Peritonealhöhle als Endometrioseherde (1). Es wird vermutet, dass der Prozess der epithelial-mesenchymalen Transition bei der Entstehung von endometrialen Läsionen eine große Rolle spielt (2).



http://www.medindia.net/surgicalprocedures/images/uterus_hysterectomy.gif

Die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) ist ein Vorgang bei dem epitheliale Zellen durch vielfältige molekulare Veränderungen ihre Polarität und Zell-Zell-Kontakte verlieren, ihr Zytoskelett umwandeln und Fähigkeiten zur Migration und Invasion, sowie eine Genexpression ähnlich mesenchymaler Zellen ausbilden (3).



<https://mariaikonovalevko.wordpress.com/2011/07/18/Epithelial-mesenchymal-transition/>

[1] Sampson JA. (1927) Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obst Gynecol. 14: 442-469
 [2] Bartley J, Julicher A, Hotz B, Mechsner S, Hotz H (2014) Epithelial to mesenchymal transition (EMT) seems to be regulated differently in endometriosis and the endometrium. Arch Gynecol Obstet 289, 4: 871-881
 [3] Zeisberg M, Nelson EG (2009) Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. J Clin Invest 119, 6: 1429-1437



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

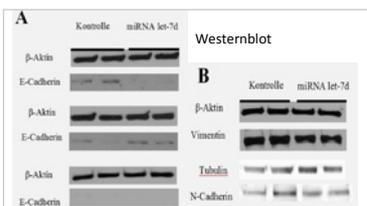
Material und Methoden:

Die immortalisierte Endometriosezelllinie 122 und die endometriale Stromazelllinie ST-11b wurden transient mit let-7d Precursor-miRNA und unspezifischen Kontroll-miRNAs transfiziert und die Auswirkungen auf die Zielgen- und Proteinexpression mittels qPCR, Western-Blotting und Immunfluoreszenzmikroskopie untersucht.

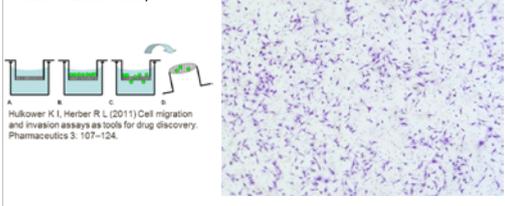


Bildquelle: http://shop.ornimilab.de/statistik/img/5917_300cm22faschen.jpg

Auswirkungen der let-7-Hochregulation auf das Zellverhalten wurden in MTT-Proliferationsassays, Matrigel-Invasionskammerassays und mittels durchflusszytometrischer Zellzyklusanalyse untersucht.



Invasionskammerassay

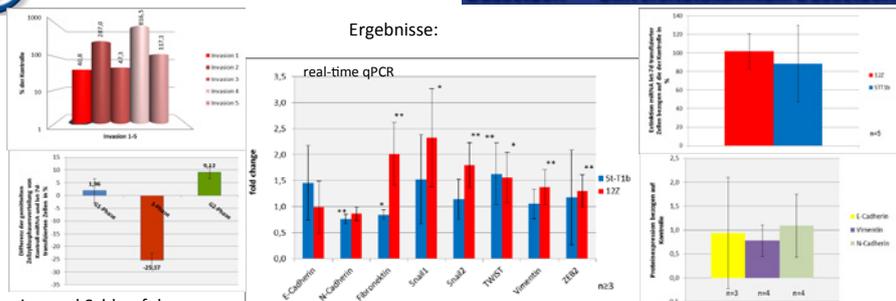


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Diskussion und Schlussfolgerungen:

Die miRNA let-7d hat das Potential die Pathogenese der Endometriose zu modulieren, da sie einige Genprodukte reguliert, die für die essentiellen Pathogenesemechanismen, wie Migration, Invasion und Proliferation, verantwortlich sind. Es ließen sich insbesondere Veränderungen im Verhalten der endometrialen Zelle auf mRNA-Ebene nachweisen. Die EMT-Marker unterlagen nicht nur signifikanten Veränderungen durch die Überexpression der miRNA let-7d sondern variierten auch zwischen den Zelllinien verschiedenen Ursprungs. Ebenso scheinen Proliferation und Invasion von der miRNA beeinflusst werden zu können.

Anhand dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass die miRNA let-7d allein zwar über ihre Zielgene die Abläufe der Zelle modulieren kann, jedoch nicht ausreicht, um eine MET in den verwendeten endometrialen Zellen zu induzieren.



Seminal Plasma (SP) exhibits a high Transforming Growth Factor beta 1 (TGFβ₁)-content and both induce a myofibroblastic metaplasia of endometrial and endometriotic cells in-vitro

M.G. Ibrahim, S.D. Schäfer, S. Kliesch, L. Kiesel, M. Götte, A. Schüring

Universitätsklinikum Münster, Münster

Endometriosis (EM) is the disease of the retrograde shed endometrium into the peritoneal cavity. The EM-cells undergo a metaplasia and the lesions exhibit in this respect an abundance of the myofibroblasts (MF), expressing alpha smooth muscle actin (ASMA). The latter are induced by TGFβ₁, which is high concentrated in the peritoneal fluid (PF) in EM. Persistent MF in EM lesions may play a role in the EM-associated fibrosis. To study whether SP and its TGFβ₁-content can also induce myofibroblastic metaplasia in endometrial and endometriotic cells.

Semen samples were collected from normozoospermic men (n=23). PF from EM patients (n=12) was collected intra-operative. TGFβ₁-ELISA was carried out. Endometrial biopsies (n=4), 12Z (endometriotic epithelial) and St-T1b (endometrial stromal) cell lines were used for in-vitro studies and real time-PCR was performed. TGFβ₁ was measured in SP and in PF. The effect of 2h (early)/ 6h (late) incubation with SP 10% and SP 10% enriched with anti-TGFβ₁ antibody regarding the expression of metaplasia markers (ASMA, Fibronectin) and metaplasia mediators (SNAIL 1/2, ZEB2, and TWIST) were in-vitro studied.

TGFβ₁ concentration in SP-pool (88.17 ng/ml) was significantly (p<0.001) higher than in PF (6.79 pg/ml). ASMA and fibronectin expression was significantly higher in both endometrial biopsies as well as in both cell lines after 2h and 6h incubation with SP 10%, and both were down-regulated upon neutralization of TGFβ₁ in SP. Incubation with SP 10% induced a rapid up-regulation of SNAIL1/2 (as early as 2h incubation), in addition to a delayed up-regulation of ZEB2 expression (as late as 6 h incubation). In contrast, TWIST expression was down regulated in both cell lines.

SP induces a rapid myofibroblastic metaplasia of both endometrial and endometriotic cells, induced by its TGFβ₁-content. This metaplasia is (early) SNAIL-mediated but (late) ZEB2-mediated. These results point to a possible influence of SP on the patho-mechanism of EM.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel:

Seminal Plasma (SP) exhibits a high Transforming Growth Factor beta 1 (TGFβ1)-content and both induce a myofibroblastic metaplasia of endometrial and endometriotic cells in-vitro

Autoren:

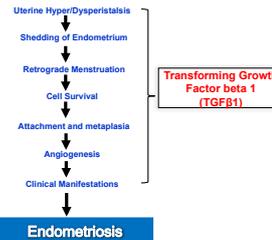
Ibrahim, M.G.#; Schäfer, S.+; Kliesch, S.*; Kiesel, L.+; Götte, M+. and Schüring, A.N. #
#UKM Kinderwunschzentrum, + Department of Gynecology and Obstetrics and *Center of Reproductive Medicine and Andrology (CeRA), University Hospital of Muenster, Germany

Einleitung:

Metaplasia is a well-known phenomenon in the development of endometriosis, characterized by upregulation of the mesenchymal markers (N-cadherin/Vimentin) with concomitant downregulation of the epithelial markers (Cytokeratin/E-cadherin), together with a myofibroblastic metaplasia expressing ASMA.

Transforming Growth Factor beta 1 (TGFβ1) usually mediates the endometriosis-associated metaplasia. SNAIL 1/2, ZEB2, and TWIST are usually the mediators of a metaplastic process.

Seminal plasma is a biological fluid, rich in growth factors particularly TGFβ1. It stimulates the proliferation rate of both endometrial and stromal cells, especially in endometriosis patient. It even stimulates the growth of endometriotic lesions in mice.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

❖ TGFβ1 concentration

ELISA analysis of TGFβ1 in seminal plasma (SP) of normozoospermic men (n=23) and in peritoneal fluid (PF) of endometriosis patients (n=14) was carried out

❖ In-vitro Metaplastic Effect of SP 10%

Gene expression analysis of **metaplasia markers** (ASMA, E-cadherin) and **metaplasia mediators** (SNAIL 1&2, ZEB2, TWIST) using real time-PCR in both 12Z (endometrial epithelial) as well as St T1b (endometriotic stromal) cell lines, after 2h and 6h incubation with 10% SP

❖ In-vitro Neutralization of TGFβ1 in SP 10%

Gene expression analysis of **metaplasia markers** (ASMA, Fibronectin) after in-vitro neutralization of TGFβ1 in SP in both 12Z and St T1b cell lines



213. Tagung der NWGGG

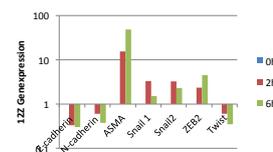
12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

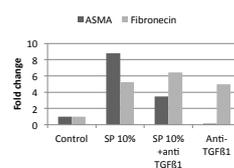
❖ TGFβ1 concentration

Biological sample	TGF beta1 concentration +/- SD
SP (n = 23)	92.88 ng/ml
SP pool	88.17 ng/ml
Peritoneal fluid (n = 14)	6.79 pg/ml

❖ In-vitro Metaplastic Effect of SP 10%



❖ In-vitro Neutralization of TGFβ1 in SP 10%



Diskussion und Schlussfolgerungen:

- ✓ Seminal plasma exhibits high TGFβ1, almost 13000 folds higher than that in PF in EM patients.
- ✓ Seminal plasma induces a time-dependent metaplasia in endometrial/ endometriotic cells.
- ✓ An early myofibroblastic metaplasia (2hr) is evident and is maintained till 6hr, and most probably TGFβ1-mediated.
- ✓ SNAIL 1/2 are possibly the early mediators of this seminal plasma-induced metaplasia, whereas ZEB2 mediates the late one.
- ✓ TWIST seems to have no influence on seminal plasma-induced metaplasia.



Intravesikale Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A bei OAB – Eine Übersicht aus dem Kontinenzentrum Köln am EVKK

E. Vlachou, M. Dambowy, D.M. Forner

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Köln

In unserer Klinik wird seit 2010 die intravesikale Injektion mit Botulinumtoxin A bei überaktiver Blase (OAB) und Nichtansprechen auf konservative Therapie durchgeführt. Bis September 2016 haben wir 163 Patientinnen betreut, 34 Patientinnen haben die Injektionstherapie bei nachlassendem Erfolg bis zu viermal wiederholen lassen. Die Patientinnen waren in einem Alter zwischen 34 und 90.

Alle Patientinnen wurden in unserer urogynäkologischen Sprechstunde von einem erfahrenen Untersucher gesehen, bei allen wurde präoperativ eine Urodynamik durchgeführt. Der Eingriff wird in aller Regel in Allgemeinanästhesie durchgeführt, kann jedoch auch in Lokalanästhesie gemacht werden. Die Patientinnen werden am ersten postoperativen Tag nach einer Restharn- Sonographie entlassen. Intra- oder postoperative Komplikationen traten nicht auf.

Fazit: Die intravesikale Injektion mit Botulinumtoxin A bei OAB scheint eine wirksame und sichere Behandlungsoption bei Patientinnen mit OAB darzustellen. Die Patientinnen fühlen sich überwiegend geheilt bis gebessert.

Wir werden eine Befragung mit Fragebögen in unserer Klinik durchführen um die bisherigen Ergebnisse zu objektivieren.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017****Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**

Intravesikale Injektionstherapie mit Botulinumtoxin A bei überaktiver Blase (OAB). Eine Übersicht aus dem Kontinenz- und Beckenbodenzentrum Köln am EVKK.

E. Vlachou, M. Dambowy, D. M. Forner
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Krankenhaus Kalk, gGmbH Köln

Einleitung:

Wir berichten hinsichtlich Erfolg und Komplikationen über die Erfahrung unserer Klinik mit der intravesikalen Botox- Injektionstherapie bei OAB, die wir seit 2010 durchführen.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017****Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**

Material und Methoden:

- In unserer Klinik wird seit 2010 die intravesikale Injektion mit 100 I.E. Botulinumtoxin A bei überaktiver Blase (OAB) und Nichtansprechen auf konservative Therapie durchgeführt. Bis September 2016 haben wir 163 Patientinnen betreut, 34 Patientinnen haben die Injektionstherapie bis zu viermal wiederholen lassen.
- Die Patientinnen waren in einem Alter zwischen 34 und 90.
- Alle Patientinnen wurden in unserer urogynäkologischen Sprechstunde von einem erfahrenen Untersucher gesehen, bei allen wurde präoperativ eine Urodynamik durchgeführt.
- Der Eingriff wird in aller Regel in Allgemeinanästhesie durchgeführt, bei Bedarf jedoch auch in Lokalanästhesie. Am ersten postoperativen Tag wurde eine Restharn- Sonographie durchgeführt. Danach konnten alle Patientinnen entlassen werden. Intra- oder postoperative Komplikationen traten nicht auf.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017****Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf**

Ergebnisse:

- Alle Patientinnen konnten am ersten postoperativen Tag entlassen werden.
- Die überwiegende Zahl der Patientinnen fühlte sich bei Entlassung geheilt bis gebessert.
- Bis jetzt sind uns keine Komplikationen bekannt.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Die intravesikale Injektion mit Botulinumtoxin A scheint eine wirksame und sichere Behandlungsoption bei Patientinnen mit OAB darzustellen. Um die bisherige Ergebnisse zu objektivieren wird zur Zeit eine Befragung der Patientinnen mittels standardisierter Fragebögen durchgeführt.



Die operative Behandlung der Drang- und Mischinkontinenz – Einfluss des Descensus (POP) auf den Behandlungserfolg

M. Stumm, S. Ludwig, W. Jäger, P. Mallmann

Frauenklinik der Universität zu Köln, Abteilung für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie, Köln

Das aktuelle Behandlungskonzept der Drang- (UUI) und Mischinkontinenz (MUI) besteht an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Köln zur Zeit im Ersatz der Uterosacralligamente durch das CESA/VASA Operationsverfahren, ggf gefolgt von einem TOT. Im Rahmen der Behandlungen entstand der Eindruck, dass Patientinnen mit fortgeschrittenem Descensus (POP-Q Stadien 2,3,4) besser auf die Behandlungsverfahren ansprechen, als solche mit geringerem Descensus (POP-Q Stadium I).

Die Inkontinenzbeschwerden der Patientinnen wurden anhand von Fragebögen im strukturierten Interview erfasst. Es wurden Patientinnen mit UUI und MUI eingeschlossen, die auf konservative Behandlungsversuche nicht ansprachen. Der Descensus der Patientinnen wurde gemäß dem POP-Q System ermittelt. Die Patientinnen wurden nach ihrem POP-Q Stadium in die Gruppe 1 (POP-Q 1) und Gruppe 2 (POP-Q Stadien 2,3,4) eingeteilt. Die Patientinnen erhielten eine CESA/VASA Operation. Führt diese Operation nicht zur Kontinenz, wurde den Patientinnen ein TOT empfohlen. Die Nachuntersuchungen der Inkontinenzbeschwerden wurden zwei und vier Monate nach den jeweiligen Operationen durchgeführt.

Insgesamt wurden 211 Patientinnen behandelt. In Gruppe 1 litten 40 Patientinnen an UUI in Gruppe 2 betraf dies 16 Patientinnen. In Gruppe 1 wurden durch CESA/VASA 19 von 40 (48%) der Patientinnen kontinent. In Gruppe 2 waren dies 11 von 16 (69%) Patientinnen. Aus unterschiedlichen Gründen wurde die zweite Operation nicht von allen Patientinnen gewünscht. Nach einem zusätzlichen TOT wurden 4 von 8 Patientinnen (50%) der Gruppe 1 kontinent. In der Gruppe 2 war dies 1 von 2 Patientinnen (50%). Es ergaben sich Gesamtheilungsraten von 85% bei den UUI und 63% der MUI Patientinnen in Gruppe 1. In Gruppe 2 betragen die Gesamtheilungsraten 92% bei UUI-Patientinnen und 65% bei MUI-Patientinnen. Bei den Gesamtheilungsraten wurden die Patientinnen ausgeschlossen, welche ein benötigtes TOT ablehnten. Die Unterschiede bei den Heilungsraten waren statistisch nicht signifikant.

Die Ausprägung des Descensus hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg der operativen Verfahren.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die operative Behandlung der Drang- und Misch- Inkontinenz – Einfluss des Descensus (POP) auf den Behandlungserfolg

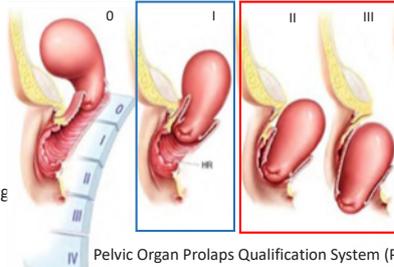
Stumm M¹, Ludwig S¹, Jäger W¹, Mallmann P¹

¹Frauenklinik der Universität zu Köln, Abteilung für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie, Kerpener Str. 34, 50931

Einleitung:

Häufig leiden Patientinnen mit einem Descensus des inneren Genitals auch an einer Drang- oder Mischinkontinenz. Bei der operativen Korrektur des Descensus durch den operativen Ersatz der Uterosakralligamente (CESA/VASA) fiel auf, dass häufig auch die Kontinenz wiederhergestellt wurde. Durch ein zusätzliches TOT wurden weitere Patientinnen kontinent.

Descensusgrade:



Pelvic Organ Prolaps Qualification System (POP-Q)

Bild: <http://wiki.ics.org/Pelvic+organ+prolapse+quantification>

Es stellte sich die Frage ob auch bei Frauen mit einem geringen Descensus (POP-Q I) die Kontinenz durch das CESA/VASA Verfahren, ggf. kombiniert mit einem TOT die Kontinenz wiederhergestellt werden konnte.

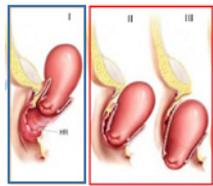
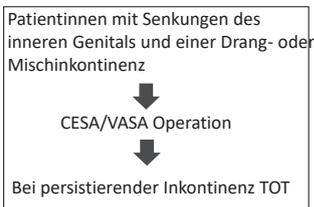


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:



Dranginkontinenz (UUI): Plötzlich einsetzender Harndrang ggf. mit unwillkürlichem Urinverlust.

Mischinkontinenz (MUI): Dranginkontinenz kombiniert mit einer Belastungsincontinenz (d.h. Urinverlust bei körperlicher Belastung wie Husten o. Lachen)

↳ Vergleich von Patientinnen mit geringem Descensus (POP-Q I) und Patientinnen mit fortgeschrittenen Descensus (POP-Q II-III) im Bezug auf die Wiederherstellung der Kontinenz.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnis:

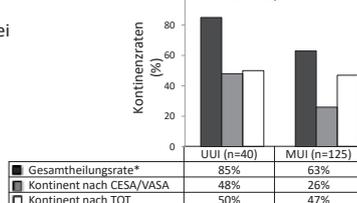
Durch die CESA/VASA Operationen konnte bei Patientinnen mit einer Misch- oder Dranginkontinenz in 26% bis 69% die Kontinenz wiederhergestellt werden.

Durch ein zusätzliches TOT wurden zwischen 20% und 50% der bisher nicht kontinenten Patientinnen kontinent.

Insgesamt wurden zwischen 63% und 85% der Patientinnen im POP-Q Stadium I und zwischen 65% und 92% der Patientinnen im POP-Q Stadium II-III wieder vollständig kontinent.

Diese Unterschied sind statistisch nicht signifikant. (>0,05)

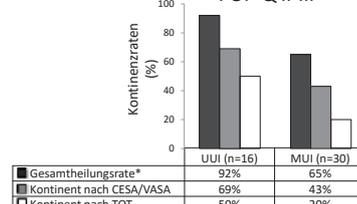
POP-Q I



Zusammenfassung/Diskussion:

Auch bei geringem Descensus (POP-Q Stadium I) ist das CESA/VASA Operationsverfahren, ggf. kombiniert mit einem TOT, genauso effektiv zur Behandlung der Inkontinenz wie bei fortgeschrittenem Descensus (POP-Q Stadium II-III).

POP-Q II-III



Die URGE II Studie – Vergleich der medikamentösen Standardtherapie mit dem operativen Ersatz der Pubourethralligamente nach vorheriger CESA oder VASA zur Behandlung der Dranginkontinenz

S. Ludwig, M. Stumm, P. Mallmann, W. Jäger

Frauenklinik der Universität zu Köln, Abteilung für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie, Köln

Die medikamentöse Standardtherapie der weiblichen Dranginkontinenz ist symptomatisch und führt nur zu einer Verbesserung der Symptome. Nach den anatomischen Hypothesen von DeLancey, Ulmsten und Petros geht man davon aus, dass Defekte der Aufhängung der Harnblase ursächlich für eine Dranginkontinenz sind. Laut Literaturangaben können durch das Legen eines suburethralen Bandes Symptome einer Dranginkontinenz in über 20% der Fälle behoben werden. Daher haben wir Patientinnen mit einer Drang- oder Mischinkontinenz nach dem Ersatz der Uterosakralligamente durch CESA und VASA randomisiert und die Heilungsraten der Dranginkontinenz durch den Ersatz des Pubourethralligamentes durch ein transobturatorisches Band mit der bisherigen medikamentösen Behandlung (Solifenacin) verglichen.

Bei allen Patientinnen wurden die Uterosakralligamente bereits durch das CESA oder VASA Operationsverfahren ersetzt. Die Patientinnen, die auch danach noch an Symptomen einer Dranginkontinenz litten, wurden randomisiert. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen Solifenacin (10mg p.o.), im Behandlungsarm wurden die Patientinnen mittels transobturatorischer Bandeinlage (TOT) operiert. Der Behandlungserfolg wurde nach 4 Monaten beurteilt. Als "kontinent" galten Patientinnen, die weder belastungs-, noch drang- oder mischinkontinent waren. ClinicalTrials.gov: Treatment of Urge Urinary Incontinence in Women After Failure of Cesa or Vasa (URGE II), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01737918).

32 Patientinnen mit einer Drang- oder Mischinkontinenz nach CESA oder VASA Operation wurden randomisiert. Keine der 12 Patientinnen im Kontrollarm wurde unter Solifenacin kontinent. Bei 15 von den 20 Patientinnen (75%) im Behandlungsarm wurden durch das TOT-Band die Kontinenz wiederhergestellt.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Drang- und Mischinkontinenz nach vorheriger CESA oder VASA in bis zu 75% die Kontinenz durch die Applikation eines TOT-Bandes wiederhergestellt werden konnte. Damit steht mit dem TOT bei diesen Patientinnen (nach vorheriger CESA oder VASA Operation) eine wirksame Behandlung der Drang- und Mischinkontinenz zur Verfügung.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die URGE II Studie – Vergleich der medikamentösen Standardtherapie mit dem operativen Ersatz der Pubourethralligamente nach vorheriger CESA oder VASA zu Behandlung der Dranginkontinenz

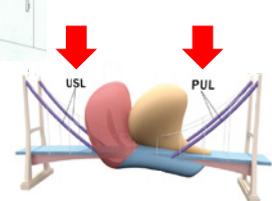
Ludwig S¹, Stumm M¹, Mallmann P¹, Jäger W¹,
¹Frauenklinik der Universität zu Köln, Abteilung für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie, Kerpener Str. 34, 50931

Einleitung:
Weibliche Dranginkontinenz
Medikamentöse Therapie:
-symptomatisch
-führt nur zur Reduktion der Symptome



↓

Anatomische Hypothese von DeLancey, Ulmsten und Petros gehen von einem Defekt der Harnblasenaufhängung als Ursache der Inkontinenz aus.



Literatur:
Durch Legen eines suburethralen Bandes können Symptome einer Dranginkontinenz in über 20% behoben werden.

↓

Drang- oder Mischinkontinenz Patientinnen wurden nach Ersatz der Uterosakralligamente (USL) durch CESA/VASA randomisiert und der Behandlungserfolg eines transobturatorischen Bandes (TOT) mit einer medikamentösen Therapie (Solifenacin) verglichen.



UNIKLINIK KÖLN Department of Gynaecology and Obstetrics University Hospital of Cologne

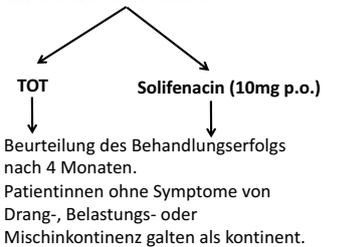


213. Tagung der NWGGG

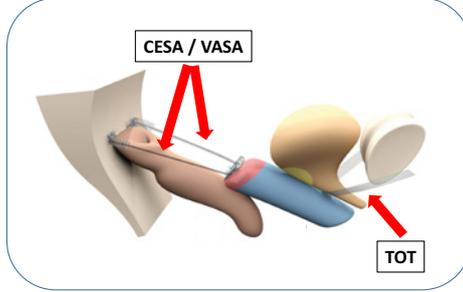
12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Eingeschlossen wurden Drang- und Mischinkontinenz Patientinnen, bei welchen die USL durch eine CESA oder VASA bereits ersetzt wurden. Diese wurden randomisiert.



Beurteilung des Behandlungserfolgs nach 4 Monaten.
Patientinnen ohne Symptome von Drang-, Belastungs- oder Mischinkontinenz galten als kontinent.



CESA / VASA

TOT



UNIKLINIK KÖLN Department of Gynaecology and Obstetrics University Hospital of Cologne

ClinicalTrials.gov: Treatment of Urge Urinary Incontinence in Women After Failure of Cesa or Vasa (URGE II), *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01737918).



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

32 Patientinnen mit einer Drang- oder Mischinkontinenz nach CESA oder VASA Operation wurden randomisiert.
Keine der 12 Patientinnen im Kontrollarm wurde unter Solifenacin kontinent.
Bei 15 von den 20 Patientinnen (75%) im Behandlungsarm wurden durch das TOT-Band die Kontinenz wiederhergestellt.

Schlussfolgerung:

Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit Drang- und Mischinkontinenz nach vorheriger CESA oder VASA in bis zu 75% die Kontinenz durch die Applikation eines TOT-Bandes wiederhergestellt werden konnte.
Damit steht mit dem TOT bei diesen Patientinnen (nach vorheriger CESA oder VASA Operation) eine wirksame Behandlung der Drang- und Mischinkontinenz zur Verfügung.



UNIKLINIK KÖLN Department of Gynaecology and Obstetrics University Hospital of Cologne

Laparoskopische Cervicosakropexie (LACESA) und Vaginosakropexie (LAVASA) zur Behandlung des apikalen Prolapses

S. Ludwig², M. Stumm², W. Jäger², S. Rexhepi¹

¹ Klinikum Eichstätt, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Eichstätt

² Frauenklinik der Universität zu Köln, Abteilung für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie, Köln

Im Falle eines Genitalprolapses mit apikaler Beteiligung sind eine Sakrokolpopexie und eine sakrospinale Fixation die derzeit verfügbaren operativen Verfahren. Dabei wird das apikale Ende der Scheide durch Nähte oder ein Netz (meistens Polypropylene) von unterschiedlicher Form, Größe und Länge benutzt. Neben der anatomischen Korrektur wird jedoch auch häufig ein Neuauftreten einer Harninkontinenz beobachtet. Es wird angenommen, dass diese Harninkontinenz durch die nicht-physiologische Fixation der Scheide zustande kommt. Wir haben ein operatives Verfahren zum bilateralen Ersatz der Uterosakralligamente – welche die physiologischen Halteapparat darstellen – entwickelt. Bei der sogenannten Cervicosakralen und Vaginosakralen Fixation (CESA und VASA) werden über einen abdominalen Zugangsweg die Uterosakralligamente beidseits standardisiert durch PVDF (Polyvinylidene-Fluorid) Strukturen von identischer Form, Größe und Länge ersetzt. In dieser Studie berichten wir erstmals über die laparoskopische Umsetzung des CESA und VASA Operationsverfahrens zur Behandlung des apikalen Prolapses.

Bei der laparoskopischen Cervicosakropexie (LACESA) und Vaginosakropexie (LAVASA) wurden die geschädigten Uterosakralligamente (USL) beidseits standardisiert durch PVDF (Polyvinylidene-Fluorid) Strukturen (CESA / VASA DynaMesh, FEG Textiltechnik mbH, Aachen, Germany) ersetzt. Die Patientinnen wurden in Steinschnittposition kopftief gelagert (ca. 40 Grad). Es wurden 5 Trokare gesetzt: ein umbilikaler, ein suprasymphysärer, zwei laterale nahe den superioren Spinae und ein supraumbilikaler. Falls vorhanden wurde die Gebärmutter suprazervikal (1cm oberhalb des USL Ursprungs) abgesetzt. Die PVDF Struktur wurde mittels 3 nicht-resorbierbaren Einzelknopfnähten am Zervix- oder Scheidenstumpf befestigt. Das Peritoneum am Os Sakrum wurde auf Höhe von S1/S2 eröffnet und bis auf die prävertebrale Faszie präpariert. Mittels einer langen (90cm) Overholt-Klemme wurde der Verlauf der USL „getunnelt“ und die PVDF-Struktur zum Ersatz der USL im linken als auch rechten Verlauf durchgezogen. Mittels eines Tackers (ProTack Auto Suture 5mm, Covidien) wurden die PVDF Strukturen auf Höhe von S1/S2 jeweils am linken und rechten Rand des Os Sakrums mittels 3 Titanhelices im Periost fixiert.

74 Patientinnen mit apikalem Prolaps wurden mittels LACESA und LAVASA operiert. Medianes follow-up waren 18 Monate. Die Patientinnen waren im Schnitt 68 Jahre alt (42 – 86) und hatten ein mittleres Körpergewicht von 75 Kilogramm. Präoperativ waren 55 Patientinnen im POP-Q Stadium II, 14 Patientinnen im POP-Q Stadium III und 5 Patientinnen im POP-Q Stadium IV. Die durchschnittliche Operationszeit betrug 107 Minuten. 4 Monate postoperativ waren alle Frauen im POP-Q Stadium 0 für das apikale Kompartiment. Bei 63% der Patientinnen mit präoperativer Harninkontinenz konnte die Kontinenz wiederhergestellt werden. Bei einer Patientin trat intraoperativ eine Harnblasenläsion auf.

Wie auch bei dem offenen abdominalen CESA / VASA Verfahren zeigte das laparoskopische Verfahren ein hervorragendes anatomisches Ergebnis 4 Monate postoperativ. Die einzelnen Operationsschritte ließen sich auch laparoskopisch standardisiert umsetzen. Im Gegensatz zu den konventionellen apikalen Fixationen konnte sogar ein positiver Effekt auf die Drang- und Mischinkontinenz beobachtet werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Laparoskopische Cervicosakropexie (LACESA) und Vaginosakropexie (LAVASA) zur Behandlung des apikalen Prolapses

Ludwig S², Stumm M², Jäger W², Rexhepi S¹

¹Klinikum Eichstätt, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Eichstätt
²Frauenklinik der Universität zu Köln, Abteilung für Urogynäkologie und Beckenbodenchirurgie, Köln



UNIKLINIK KÖLN Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of Cologne

Einleitung:

Genitalprolaps mit apikaler Beteiligung → Sakrokolporexie oder sakrospinale Fixation → Unterschiedliche Form, Länge und Größe der Netze → Anatomische Korrektur aber Neuaufreten von Harninkontinenz → Folge der unphysiologischen Fixation der Scheide?

CESA oder VASA

Laparotomischer, beidseitiger Ersatz der USL mit standardisiertem PVDF-Band → Anatomische Korrektur und Wiederherstellung der KONTINENZ → Entwicklung der Verfahren in laparoskopischer Technik (LACESA / LAVASA)



FEG Textiltechnik mbH, Aachen



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Laparoskopische Cervicosakropexie (LACESA) und Vaginosakropexie (LAVASA) zur Behandlung des apikalen Prolapses

Material und Methoden:

OP-Methode:

- Lagerung der Pat. in Steinschnittposition bei Kopftieflage
- 5 Trokare: supraumbilikal, umbilikal, suprasymphysär, 2 laterale, nahe der superioren Spinae
- Ggf. supracervikale Hysterektomie
- Fixierung des PVDF Bandes an Cervix/Scheidenstumpf (3 resorbierbare Einzelknopf Nähte)
- Eröffnung des Peritoneums und Präparierung bis auf prävertebrale Fascie bei S1/S2
- Tunnelung der PVDF-Struktur durch die ursprünglichen Peritonealfalten der USL (li+re)
- Fixierung der Struktur mittels 3 getackelter Titanhelixes im Periost



UNIKLINIK KÖLN Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of Cologne





Auswertung:

- Einschluss von Patientinnen mit apikalem Prolaps
- Erfassung von Inkontinenzbeschwerden im strukturierten Interview per Fragebogen
- CESA/VASA Operation
- Re-Evaluation der POP-Q Stadien und der Inkontinenzbeschwerden der Patientinnen 4 Monate nach der Operation





213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Laparoskopische Cervicosakropexie (LACESA) und Vaginosakropexie (LAVASA) zur Behandlung des apikalen Prolapses

Ergebnisse

Operation von 74 Patientinnen mittels LACESA und LAVASA:

medianes follow-up	18 Monate
mittleres Alter	68 (42-86)
mittleres Körpergewicht	75 kg
mittlere Operationszeit	107 min



UNIKLINIK KÖLN Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of Cologne

POP-Q Stadien:

POP-Q	präoperativ	postoperativ
0	0	74
I	0	0
II	55	0
III	14	0
IV	5	0

Inkontinenz:

63% der Patientinnen mit präoperativer Harninkontinenz waren postoperativ kontinent

Komplikationen:

-intraoperative Harnblasenläsion bei 1 Patientin

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Wie bei dem offenen abdominalen CESA/VASA Verfahren zeigte das laparoskopische Verfahren ein hervorragendes anatomisches Ergebnis 4 Monate postoperativ.
- Die einzelnen Operationsschritte ließen sich auch laparoskopisch standardisiert umsetzen.
- Im Gegensatz zu den konventionellen apikalen Fixationen konnte sogar ein positiver Effekt auf die Drang- und Mischinkontinenz beobachtet werden.

An unprecedented occult non communicating rudimentary uterus horn treated with laparoscopically excision preserving both tubes. Does necessity for a new categorization of Mullerian malformations exist? Review of the literature.

G. Gitas, A. di Liberto, A.K. Ertan

Klinikum Leverkusen-Koeln

Mullerian anomalies are congenital malformations of the female genital tract which are presented with huge variability and they are categorized in the international bibliography many decades now. The knowledge of embryology is necessary to perceive clinical characteristics and pathogenesis of these malformations. Uterus unicornuate is described as a sub-group of them, belongs to the second category due to the classification of the American fertility society and appears in about 1/1000 women. In the most ordinary type, a noncommunicating rudimentary horn appears along with the unicornuate uterus. The diagnosis of this anomaly is made usually at the third decade of age, as it remains asymptomatic until adolescence and its initial symptoms are atypical. As a result, it is often diagnosed after the appearance of dysmenorrhea, infertility and chronic or acute abdominal pain, whose scale depends on the extension of the anomaly. The most common reason for the symptoms is the development of endometriosis, hematometra, hematosalpinx in the small endometrial cavity.

A review of the literature follows, focusing on uterus unicornuate and noncommunicating rudimentary uterus horn. We present a case of a young woman suffering from dysmenorrhea, for many years, who was finally operated using hysteroscopy and laparoscopy with suspicion of non communicating rudimentary uterus horn. The diagnosis of the anomaly was based on vaginal ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI).

To our astonishment, an unprecedented, non communicating rudimentary uterus horn with anatomical placement which is nowhere categorized or described was revealed. We could completely remove the rudimentary uterus horn by preserving both tubes.

Now comes the dilemma: Is a new categorization of Mullerian malformations appropriate or not? The acknowledgement of this subgroup could establish a new strategy in operative therapy of these patients and could avoid the random excision of the tube which can influence the fertility of the patient. Finally, it is necessary to accomplish more research in order to end up to safe results.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Ein beispielloses okkultes, nicht kommunizierendes, rudimentäres Uterushorn ohne Bezug zur ipsilateralen Tube wurde mit einer laparoskopischen Resektion behandelt. Gibt es eine Notwendigkeit zur Erweiterung der Klassifikation von Uterusfehlbildungen?

G. Citas, A. di Liberto, K.A Ertan

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Leverkusen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln.

Einleitung:

Müller-Anomalien sind angeborene Fehlbildungen des weiblichen Genitaltraktes, die mit großer Variabilität präsentiert werden. Die Frequenz liegt zwischen 1-3,5%.

Uterus unicornis liegt bei ca. 1/1000 Frauen vor, meistens zusammen mit einem nicht-kommunizierendem rudimentärem Horn.

Die Diagnose dieser Anomalie erfolgt meist in der 3. Lebensdekade aufgrund von Symptomen wie Dysmenorrhoe, Infertilität und chronischen oder akuten Bauchschmerzen.

Der häufigste Grund für die Symptome ist die Entwicklung einer Hämatometra im rudimentären Horn und konsekutiver Hämatosalpinx und Endometriose.

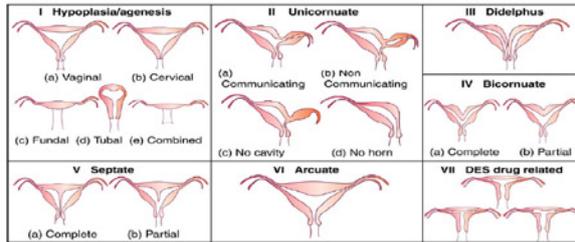


Abb. Klassifizierung von Fehlbildungen des Uterus. Quelle: American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Fertil Steril 1988



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Fallpräsentation:

21-jährige Frau, Nulligravida mit regelrechter Menstruation ohne Erkrankungen und Voroperationen.

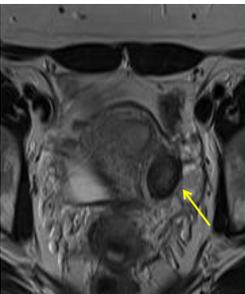
Die Patientin leidet unter chronischer Dysmenorrhoe seit vielen Jahren. Überweisung mit unklarer Raumforderung parametran links.



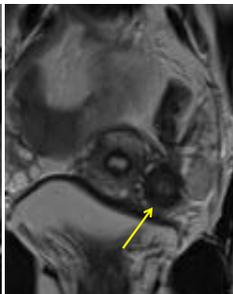
Transvaginalsonographie



MRT-Bildern in *Sagittalebene*
(Scheinbar unauffälliger Uterus)



Frontalebene



Transversalebene

Es erfolgte die diagn./oper. Hysteroskopie und Laparoskopie bei Verdacht auf nicht kommunizierendes rudimentäres Uterushorn.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

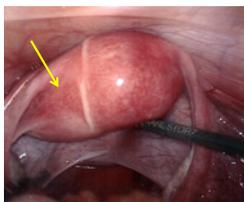
Ein beispielloses, nicht kommunizierendes, rudimentäres Uterushorn, auch als parasitäres Cavum beschreibbar, **ohne Bezug zur ipsilateralen Tube**.

Vollständige Exzision des Befundes ohne Komplikationen. Beschwerden postoperativ rückläufig.

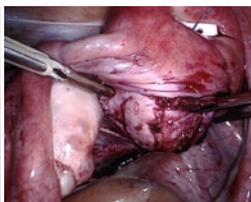
Eine Kategorisierung nach vorhandener Klassifikation ist nicht möglich.



Schematische Darstellung des Befundes.



Uterus intraoperativ vor Exzision.



Intraoperative Exzision des Befundes



Eröffnung des Befundes intraoperativ
(makroskopisch erkennbares Endometrium)



Uterus nach der Rekonstruktion

Diskussion und Schlussfolgerungen:
Ist eine Erweiterung herkömmlicher Klassifikationen von Uterusfehlbildungen notwendig?

Hat die operative Therapie neben der Beseitigung der Symptomatik möglicherweise auch günstige Auswirkungen auf die Fertilität?



mit Naht

Die vaginal-laparoskopische Wiederherstellung der Sakrouterinligamente. Eine modifizierte Technik zur Versorgung des Utero-vaginalen Prolapses.

S. Muctar, I.-A. Müller-Funogea

Marien Hospital- Düsseldorf, Düsseldorf

Die Strategien in der Behandlung des Genitalprolapses haben sich im Laufe der Zeit gewandelt. Das Ziel der früheren Behandlungen war ausschließlich die Korrektur des anatomischen Defektes. Die heutige Entwicklung in der Urogynäkologie setzt sich mit der operativen Versorgung des Prolapses das Ziel insbesondere die Wiederherstellung der gestörten Funktionen der Beckenorgane zu erreichen. Die gestörten Funktionen generieren vielseitige Symptome: Unterleibs- und Rückenschmerzen, Pollakisurie, Nykturie, Dranggefühl und Stuhlinkontinenz. Die gängigen Operationstechniken, die uns heute u.a. zur Verfügung stehen sind entweder auf vaginalem Wege (z.B. die infracoccygeale Sakropexie und die sakrospinale Fixation Amreich-Richter) ODER abdominell/laparoskopisch (die Sakrokolpopexie, die Pekto-Pexie, etc.).

Wir möchten zur Ergänzung der aktuellen Techniken ein weiteres kombiniertes vaginal-laparoskopisches Verfahren vorstellen. Dieses Verfahren, analog zur Sakrokolpopexie, bietet folgende Vorteile: Einfache Durchführung, anatomische Korrektur, effektiv, schnell und kostensparend. Diese Operation wird transvaginal und gleichzeitig laparoskopisch kontrolliert durchgeführt. Operationsvorgehen wie in Videosequenzen ersichtlich:

1. Querinzision der Scheidenhaut unterhalb der Zervix
2. Digitale Ortung und Palpation der Sakrouterinligamente
3. Bildung eines retroperitonealen Tunnels unter optischer Kontrolle entlang des Sakrouterinligament-Verlaufs mit einem Zystoskop bis zum Os sacrum, lateral zum Foramen S₃, links, dann rechts
4. Entfernung des Zystoskopes und Einführung eines 7 cm langen Polypropylenbandes zunächst einseitig bis zum Periost. Hier wird das Bandende mit Titanklips angetackert. Dies erfolgt auch kontralateral.
5. Die distalen Enden des jeweiligen Bandes werden jeweils lateral am Zervix mit nicht-resorbierbaren Nähten fixiert.
6. Verschluss der vaginalen Inzision und Beendigung der Laparoskopie nach Kontrolle

Verschiedene Autoren berichten über gute Ergebnisse bei der funktionellen Wiederherstellung mit Hilfe der jeweiligen Operationstechniken. Mit der Wiederherstellung der normalen Anatomie und Organfunktion werden laut Studien die Symptome der chronischen Beckenbodenbeschwerden in bis zu 80% der Fälle geheilt oder zumindest gebessert. In Anlehnung an Operationstechniken, die eine Rekonstruktion der Sakrouterinligamente auf ähnlicher Weise verfolgen (ursprünglich die posteriore TFS-Technik von Petros), ist mit einer geringen Komplikationsrate zu rechnen. Diese wird durch die gleichzeitige laparoskopische Kontrolle weiter minimiert.

In unserer Klinik wurde bis jetzt diese Technik 8 mal angewandt, ohne Feststellung besonderer Komplikationen. Die anatomischen und funktionellen Ergebnisse waren wie erwartet sehr gut.



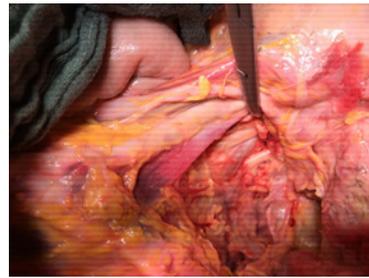
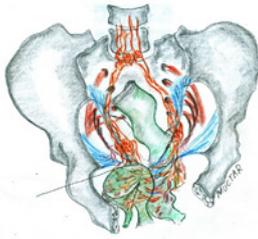
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die vaginal-laparoskopische Wiederherstellung der Sakrouterinligamente. Eine modifizierte Technik zur Versorgung des Utero-vaginalen Prolapses. PO 3.12

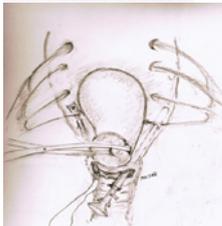
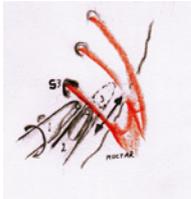
Dr.med. Sidi Muctar
Dr.med. Ion-Andrei Müller-Funogea



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

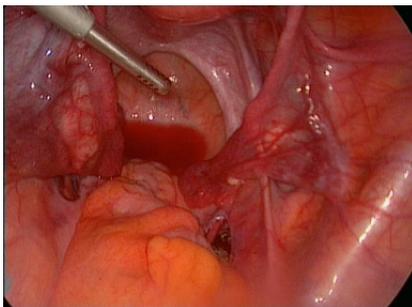


213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:



Wertigkeit der präoperativen rektalen Endosonographie bei Patientinnen mit Endometriose

S.D. Schäfer¹, T. Vowinkel², K. Taberski², R. Mennigen², M. Laukötter², E. Rijcken², N. Senninger²

¹ Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster

² Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude W1, 48149 Münster

Einleitung

In der „interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ der AWMF wird der Stellenwert der Endosonographie zur Beurteilung einer Darmwandbeteiligung als noch nicht abschließend evaluiert eingeordnet. Wir haben daher die Ergebnisse der Endosonographie, die intraoperativen Befunde und das operative Vorgehen bei Patientinnen mit der Diagnose Endometriose und Darmwandbeteiligung in unserem Endometriose-Zentrum retrospektiv evaluiert.

Methode

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden in unserem Zentrum 682 Patientinnen mit der Diagnose Endometriose operiert. Bei 283 Patientinnen (41,1%) handelte es sich um einen Ersteingriff, bei 399 (57,9%) um einen Rezidiveingriff. Neben der klinischen und gynäkologischen Untersuchung führten wir bei 104 Patientinnen (gesamt 15,1%, davon Ersteingriff 11,4% und Rezidiveingriff 18,8%) eine zusätzliche Endosonographie bei positiver Blutungsanamnese, suspektem gynäkologischen Untersuchungsbefund oder Darmbeteiligung in der Anamnese, zum Beispiel nach auswärtigen Voroperationen, durch.

Ergebnisse

Bei 74 Patientinnen (10,8%) fand sich intraoperativ eine Darmwandbeteiligung. 43% der Patientinnen mit einer Darmwandbeteiligung erhielten eine anteriore Rektumresektion, 12% eine Vorderwandresektion des Rektums und 45% ein „Shaving“ der Rektumwand ohne eine Lumeneröffnung mit anschließender Reserosierung. Der positive Vorhersagewert der präoperativen Endosonographie lag bei 80%, wohingegen der falsch negative Vorhersagewert mit 64,4% etwas niedriger ausfiel.

Schlussfolgerungen

Die präoperative rektale Endosonographie liefert zusätzliche Informationen über eine mögliche Darmwandbeteiligung bei Patientinnen mit Endometriose. Auf der Grundlage des Endosonographiebefundes können das operative chirurgische Vorgehen und die Komplikationen mit den Patientinnen konkretisiert besprochen und eine interdisziplinäre Operation geplant werden. Die rektale Endosonographie sollte daher die präoperative Diagnostik bei Patientinnen mit Endometriose standardisiert ergänzen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Wertigkeit der präoperativen rektalen Endosonographie bei Patientinnen mit Endometriose

Sebastian D. Schäfer*#, Thorsten Vowinkel+, Kornelia Taberski+, Rudolph Mennigen+, Mike Laukötter+, Emile Rijcken+, Norbert Senninger+

* Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149

Münster

präsentierender Autor

+ Klinik für Allgemeine und Viszeralchirurgie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude W1, 48149

Münster

Einleitung:

In der „interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ der AWMF wird der Stellenwert der Endosonographie zur Beurteilung einer Darmwandbeteiligung als noch nicht abschliessend evaluiert eingeordnet. Wir haben daher die Ergebnisse der Endosonographie, die intraoperativen Befunde und das operative Vorgehen bei Patientinnen mit der Diagnose Endometriose und Darmwandbeteiligung in unserem Endometriose-Zentrum retrospektiv evaluiert.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Im Zeitraum von 2009 bis 2015 wurden in unserem Zentrum 682 Patientinnen mit der Diagnose Endometriose operiert. Bei 283 Patientinnen (41,1%) handelte es sich um einen Ersteingriff, bei 399 (57,9%) um einen Rezidiveingriff. Neben der klinischen und gynäkologischen Untersuchung führten wir bei 104 Patientinnen (gesamt 15,1%, davon Ersteingriff 11,4% und Rezidiveingriff 18,8%) eine zusätzliche Endosonographie bei positiver Blutungsanamnese, suspektem gynäkologischen Untersuchungsbefund oder Darmbeteiligung in der Anamnese, zum Beispiel nach auswärtigen Voroperationen, durch.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Bei 74 Patientinnen (10,8%) fand sich intraoperativ eine Darmwandbeteiligung. 43% der Patientinnen mit einer Darmwandbeteiligung erhielten eine anteriore Rektumresektion, 12% eine Vorderwandresektion des Rektums und 45% ein „Shaving“ der Rektumwand ohne eine Lumeneröffnung mit anschliessender Reserosierung. Der positive Vorhersagewert der präoperativen Endosonographie lag bei 80%, wohingegen der falsch negative Vorhersagewert mit 64,4% etwas niedriger ausfiel.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Die präoperative rektale Endosonographie liefert zusätzliche Informationen über eine mögliche Darmwandbeteiligung bei Patientinnen mit Endometriose. Auf der Grundlage des Endosonographiebefundes können das operative chirurgische Vorgehen und die Komplikationen mit den Patientinnen konkretisiert besprochen und eine interdisziplinäre Operation geplant werden. Die rektale Endosonographie sollte daher die präoperative Diagnostik bei Patientinnen mit Endometriose standardisiert ergänzen.

Orale Antidiabetika für die Frau im Klimakterium

Privatdozent Dr. P.-A. Regidor¹ und Prof. Dr. Dr. h.c. A.E. Schindler²

¹ Medizinischer Direktor, Exeltis Deutschland und Europa, München

² Institut für Medizinische Forschung und Fortbildung, Essen

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus steigt deutlich mit dem Alter an und vervielfacht sich bei den über 70jährigen Frauen. Das gilt auch für das metabolische Syndrom. Es ist bekannt, dass der Menopausen-Status signifikant mit der gestörten Glukosetoleranz korreliert und mit der Inzidenz eines Diabetes mellitus, während Faktoren wie BMI, das Alter des Eintrittes in die Menopause, eine positive Diabetes-Familienanamnese, der Blutdruck und die verschiedenen Lipidparameter eher eine untergeordnete Rolle spielen. Es gibt Untersuchungen die belegen, dass die Häufigkeit einer gestörten Glukosetoleranz bei prämenopausalen Frauen bei 3,7 % und in der Postmenopause bei 8,4 % liegt. Die Inzidenz des Diabetes mellitus ist in der Prämenopause niedriger als in der Postmenopause. Bei den Frauen, die keine Hormonsubstitutions-Therapie in der Menopause erhalten findet man ab dem 50. Lebensjahr eine Erhöhung der Glucosetoleranz (1). Beim Metabolischem Syndrome ist im Klimakterium ein steter Anstieg zu verzeichnen.

Die perimenopausalen endokrinen Veränderungen bedingen eine Dominanz der ovariellen und adrenalen Androgene bei der Frau in der Postmenopause, die wiederum zu einem Östrogendefizit führen. Die Veränderung der Körperfettstruktur mit einer Vermehrung des viszeralen Fettes mit einer oft verbundenen verstärkten corticoidalen Wirkung geht bei gleichzeitiger genetischer und/oder metabolischer Prädisposition mit einer verstärkten Insulinresistenz und Hyperinsulinämie einher. Östrogene können über die Induktion der SHBG-Bildung und die damit verbundene Androgenbindung das freie Testosteron senken, den Insulinspiegel reduzieren und über ihre eigenen Effekte die Insulinresistenz durchbrechen (2).

Das Biguanid Metformin wird schon seit Jahren als Anti-Diabetikum angewandt. In wie weit jedoch eine Therapie des Diabetes und im weitesten Sinne des Übergewichtes einen Einfluss auf das wichtigste Karzinom der Frau – das Mamma Karzinom – hat war bis vor kurzem unklar. Die letzte Untersuchung von Gong et al. 2016 (3) belegt jedoch, dass postmenopausale Frauen mit einem Diabetes ein höheres Risiko aufweisen, an einem Mamma Karzinom zu erkranken oder auch daran zu sterben. Metformin-Anwenderinnen, insbesondere die Langzeit-Anwenderinnen zeigten bei dieser WHI Erhebung, ein deutlich niedrigeres Risiko zu erkranken sowohl im Vergleich zu nicht Anwenderinnen wie auch zu denjenigen Frauen, die andere Antidiabetika einnahmen.

Dies legt nahe dass eine genaue Selektion der Antidiabetika in der Menopause erfolgen soll. Zusätzlich kommen daher Faktoren wie eine Kohlenhydratarme Ernährung und körperliche Betätigung und der Supplementierung mit Nahrungsergänzungs-Mitteln, die einen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel haben, eine wichtige Rolle zu.

Hier spielen die Inositol D-ChiroInositol und Myo-Inositol eine neue, wichtige zentrale Rolle.

Untersuchungsergebnisse belegen, dass bei der unzureichenden Insulinwirkung der Inositolphosphoglykan (IPG)-Mediator von ursächlicher Bedeutung ist: Es konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an Inositol und damit ein Mangel an Inositolphosphoglykanen eine Insulin-Resistenz hervorrufen kann, wie sie in etwa bei einem Diabetes mellitus vom Typ II vorliegt. Auch konnte bewiesen werden, dass mit der Gabe von D-Chiro-Inositol bzw. von dessen Präkursor Myo-Inositol, der erst im Gewebe zu D-Chiro-Inositol umgewandelt wird, eine Verringerung von Insulin-Resistenzen bewirkt werden kann.

Die Substanz Inositol, chemisch Hexahydroxycyclohexanzw. Cis-1,2,3,5-trans-4,6-cyclohexanhexol, ist ein sechswertiger Alkohol, der eine axiale und fünf äquatoriale Hydroxyl-Gruppen besitzt. Die Alkohole kommen vielfach in der Natur vor. Die häufigste Form ist Myo- Inositol. Inositol spielt daher in den Zellen als sekundärer Botenstoff bei der Weiterleitung von Signalen eine wichtige Rolle. Die entsprechenden Signalwege starten an den Phospholipiden in den Zellmembranen. Zum anderen kann Inositol selbst Strukturelement der Phospholipide in den Zellmembranen sein und dort als Anker für verschiedene Enzyme dienen (4).

Der Wirkmechanismus von Metformin, obwohl seit Jahren angewandt, bleibt jedoch unklar. Baillargeon konnte schon 2004 zeigen (5), dass der primäre Wirkmechanismus von Metformin darin besteht, die hepatische Glucose-Produktion zu verringern und ebenfalls die Glycogenolyse zu inhibieren und die Lipogenese in den Leberhepatozyten zu steigern.

Andererseits konnte gezeigt werden, dass Metformin die hepatische Glucose Produktion bei Insulin resistenten Situationen an-triggert, in dem die Insulin-stimulierende Freigabe oder Aktivität von IPG- Mediatoren, die D-ChiroInositol beinhalten, an getriggert wird.

Daher stellen sowohl Metformin wie auch Inositol Substanzen dar, die eine sowohl therapeutische wie auch potentielle prophylaktische Wirkung auf den Verlauf eines Diabetes in der Menopause haben, wobei klar hervorzuheben ist, dass sowohl D-Chiro-Inositol wie auch Myo-Inositol Nahrungsergänzungsmittel sind, während Metformin ein verschreibungspflichtiges Medikament ist.

Abschließend sei erwähnt, dass bei der Einnahme von Metformin mit mehr Nebenwirkungen wie Blähungen oder gastrointestinale Beschwerden zu rechnen ist, als wie bei der Einnahme von Inositolen (4).

Aufgrund der immer größeren Bedeutung der diabetogenen Stoffwechsellage in der Menopause ist es von Bedeutung neben einer bewussten Nahrungsmittel-Aufnahme, körperlicher Betätigung, der individualisierten Hormonsubstitution auch gezielt Antidiabetika wie Metformin oder Insulin-Sensitizer wie Myo-Inositol im Repertoire der Präventivmedizin für die Frau in diesem Lebensabschnitt zur Verfügung zu haben.

Rezidiv der interstitiellen Schwangerschaft – Recurrent Interstitial Pregnancy

E. Egger, W. Kuhn

Universitätsfrauenklinik Bonn

Introduction/Einleitung:

Interstitial pregnancies account for 2-4% of all ectopic pregnancies. Despite its rarity, various treatment options exist. However, no gold standard has yet been defined and data regarding recurrence of interstitial pregnancies in subsequent pregnancies after different treatments are sparse. This makes it very difficult to provide adequate patient counselling for treatment options with regards to the treatment related risk of recurrence.

Methods/Methoden:

A literature search in PubMed and Google Scholar was conducted by using the keywords “interstitial pregnancy” or “cornual pregnancy” or “angular pregnancy”. Additionally, the references of papers returned by this literature search were searched for further papers. The resulting abstracts were screened for information regarding the further reproductive outcome. In total we found 61 articles on interstitial pregnancies where further information about the reproductive outcome after treatment could be retrieved and 41 articles about interstitial pregnancies as heterotopic pregnancies where the further reproductive outcome was addressed. Only 13 of these 102 publications were related to recurrences of ipsilateral interstitial pregnancies.

Results/Resultate:

The literature review demonstrates that recurrent interstitial pregnancy is a rare condition and more likely when additional anatomy related risk factors for ectopic pregnancies are present, such as hydrosalpinges, blocked tubes, endometriosis, fibroids or prior tubal ectopic pregnancies.

Conclusion/Zusammenfassung:

Therefore, at first appearance and in absence of additional anatomy related risk factors, methotrexate intravenously, intramuscularly or into the amnion may be the first choice. In case of anatomical risk factors, cornual wedge resection seems to be first choice. In case of recurrence, cornual wedge resection is particularly justified in patients with anatomical alterations of the salpinges. The role of conservative surgical treatments in recurrence as cornuotomy, salpingectomy, endloop ligation and resection and curettage under laparoscopic guidance remains unclear due to sparse data.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Rezidiv bei interstitiellen Schwangerschaften
 Dr. med. Eva Egger
 Universitätsfrauenklinik Bonn

Einleitung:

Nur circa 2-4% aller ektopen Graviditäten liegen interstitiell. Trotz ihrer Seltenheit gibt es verschiedenste Therapieoptionen. Informationen zum Rezidivrisiko in Abhängigkeit zur gewählten Therapie fehlen.

Diagnostisch wegweisend ist der Ultraschall mit Nachweis einer exzentrischen Lage der Schwangerschaft im Vergleich zum Endometrium.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden: Die Literatursuche in PubMed und Google Scholar zeigte nur 13 Publikationen über Rezidive interstitieller Schwangerschaften.

Author	Therapie 1. Interstitielle Schwangerschaft	Therapie 2. Interstitielle Schwangerschaft	Risikofaktoren
Sungurtekin and Uyar, 1998	MTX	1.MTX -> drohende Ruptur 2. Laparotomie, Keilresektion	Endometriose
Vilos 2001	LSK Ligatur mit Endoloops und Resektion	LSK Ligatur mit Endoloops und Resektion	bilaterale Tubenanastomose
Witlich, 1998	Laparotomie und Cornuotomie	Laparotomie + Keilresektion	PID, Myome
Budnick et al., 1993	Curettagage under laparoscopic guidance	Laparotomy + salpingectomy	Keine
Maruthi and Sharma, 2013	Laparotomie und Cornuotomie und MTX	Laparotomie und Koagulation	Bilaterale Salpingectomie, IVF
Sagiv et al., 2001	MTX local	LSK Cornuotomie	Keine
Douysaet et al., 2014	LSK Resektion mittels Endo GIA Stapler	Laparotomie + Cornuotomie	Keine Angabe
Slow and Ng, 2011	Pt 1+2 LSK Cornuotomie Pt 3 Uterus Rupture LSK hydrosdissection Pt 4 LSK Keilresektion	Pt 1-4: LSK Keilresektion	Pt 1: EUG, Pt 3-4: PID, Pt 4: IVF
van der Weiden and Karadorp, 2005	Fetozid einer heterotopen Schwangerschaft	Fetozid und MTX	IVF, Verschlussene Eileiter
Faraj and Steel, 2008	MTX	Saugkurettagage und MTX	Deformität am Sithmus durch ein Myom
Hwang et al., 2011	Keilresektion	Keilresektion	Keine Angabe
Faleymu et al., 2008	Laparotomie + Keilresektion	Laparotomie und Adnektomie	Septischer Abort zwischen beiden SS
Sahoo et al., 2009	LSK Ligatur mit Endoloops und Resektion Mifepristone+ MTX	LSK Keilresektion rechts	2 EUGs und Salpingektomie rechts



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens ist höher bei Vorliegen zusätzlicher anatomischer Risikofaktoren für ektopen Schwangerschaften, wie Hydrosalpinx, Tubenobstruktion, Endometriose, Uterusmyome oder eine frühere ektopen Tubargravidität.

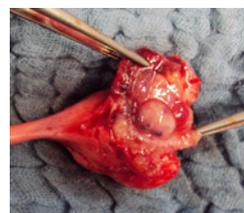
Diskussion und Schlussfolgerung:

Bei Primärauftreten einer interstitiellen Schwangerschaft und ohne Nachweis anatomischer Risikofaktoren erscheint eine medikamentöse Behandlung mit Methotrexat systemisch oder lokal zielführend. Bei Vorliegen von anatomischen Risikofaktoren und weiterem Kinderwunsch sowie im Rezidivfall erscheint dagegen eine Keilresektion des entsprechenden Uterushorns sinnvoll. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage und fehlender Studien bleibt der Stellenwert konservativer operativer Maßnahmen, wie die Uterushorneröffnung, die Salpingektomie, die Endoloop-Resektion bzw. die Kürettage unter laparoskopischer Kontrolle noch unklar.



Intraoperativer Situs: interstitielle Schwangerschaft rechts

Präparat nach Keilresektion



Fortgeschrittenes Endometriumkarzinom Stadium IIIB bei einer 30-jährigen Patientin mit Endometriose und Kinderwunsch

P. Meyer-Wilmes, R. Witteler, S.D. Schäfer, L. Kiesel

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Münster

Endometriumkarzinome treten häufiger bei postmenopausalen Patientinnen auf, während in 2-14% aller Fälle junge Patientinnen (jünger als 40 Jahre alt) betroffen sind. Ebenso selten sind gleichzeitige Malignome im Uterus und im Becken, insbesondere eine maligne Transformation der Endometriose.

Wir berichten über eine 30-jährige Patientin, die wegen Blutungsstörungen und primärer Dysmenorrhoe bei Verdacht auf Endometriose und Myom operiert wurde. Sie unterzog sich zunächst einer laparoskopischen Endometriosesanierung und hysteroskopischen Myomenukleation. Die histologische Untersuchung zeigte als überraschenden Befund ein endometrioides Adenokarzinom des Endometriums und des Ligamentums sakrouterinums. Daraufhin schloss sich nach Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz eine stadiengerechte Operation an. Histologisch zeigten sich im Uterus, im rechten Ovar und extragenital pelvine sowie abdominelle Manifestationen eines fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms. Es erfolgte eine adjuvante Chemotherapie und Strahlentherapie.

Bei einem Endometriumkarzinom mit zusätzlichen Tumorherden im Becken kommen sowohl eine synchrone Entartung unterschiedlicher Tumorentitäten, eine maligne Transformation der Endometriose als auch Metastasen des Primärtumors in Frage. Durch Next-Generation-Parallelsequenzierung wurden in diesem Fall bei allen Tumormanifestationen identische Mutationen in den Genen PTEN, CTNNB1 und PIK3CA nachgewiesen. Dies deutet auf Manifestationen des Endometriumkarzinoms hin. In Hinblick auf eine Fertilitätsprotektion bei fortgeschrittenem Endometriumkarzinom werden bisher nur experimentelle Herangehensweisen diskutiert.

Abschließend ist festzuhalten, dass jede Patientin frühzeitig hinsichtlich einer abnormalen vaginalen Blutung abgeklärt werden sollte. In Bezug auf den Tumor muss das ausgedehnte Ausbreitungsmuster individuell und interdisziplinär diskutiert werden. Die pathogenetischen Untersuchungen können die Unterscheidung zwischen verschiedenen Tumormanifestationen unterstützen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Fortgeschrittenes Endometriumkarzinom Stadium IIIB bei einer 30-jährigen Patientin mit Endometriose und Kinderwunsch

Meyer-Wilmes P.¹, Schäfer S. D.¹, Kiesel L.¹, Wittler R.¹
¹Universitätsklinikum Münster, Gynäkologie und Geburtshilfe

Einleitung:

- Endometriumkarzinome häufiger postmenopausal²
- 2-14% der Patientinnen jünger als 40 Jahre³
- Endometriose als Ursache für Dysmenorrhoe und Sterilität

²Gallup et al 1984, Crissman et al. 1981, ³Ota et al. 2005, Benschushan et al. 2004

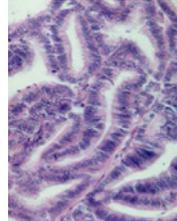


Bild: Endometrioides Karzinom mit gut differenzierten Drüsen. Stauber, Weyerstahl, Duale Reihe 2007



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Fallbericht:

- 30-jährige Patientin
- Hypermenorrhoe, Dysmenorrhoe und Kinderwunsch
- LSK und HSK bei V.a. Endometriose und Myom
 - Histologie: endometrioides Adenokarzinom des Endometriums und Ligamentum sakrouterinum
- Im Anschluss stadiengerechte Operation
 - weitere Tumormanifestationen: Ovar rechts, extragenital pelvin sowie abdominell
- Adjuvanz: Chemotherapie und Strahlentherapie
- Next-Generation-Parallelsequenzierung: identische Mutationen in den Genen *PTEN*, *CTNNB1* und *PIK3CA* aller Tumormanifestationen



operativer Situs der Hysteroskopie mit suspektem Myom



operativer Situs der Laparoskopie



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Ausbreitungsszenarien: 1.) Synchrone Entartung verschiedener Tumorentitäten
2.) Maligne Transformation der Endometriose
3.) Metastasen des Primärtumors



- Abklärung bei abnormer vaginaler Blutung
- Interdisziplinäre Diskussion des Ausbreitungsmuster
- Unterscheidungshilfen durch pathogenetische Untersuchungen
- Nur experimentelle Herangehensweisen bei Fertilitätsprotektion

Quantifizierung der mechanischen Dyssynchronie mittels Speckle Tracking Echokardiographie bei Feten mit Wachstumsrestriktion und unauffälligen Kontrollen

K. Krause, M. Möllers, K. Hammer, M.K. Falkenberg, W. Klockenbusch, R. Schmitz

Universitätsklinikum Münster, Münster

Evaluation der longitudinalen mechanischen Dyssynchronie bei unauffälligen Feten mittels „Speckle Tracking“ Echokardiographie (STE) und Vergleich der longitudinalen mechanischen Dyssynchronie bei Feten mit Wachstumsrestriktion (FGR) und bei normalen Kontrollen.

In einer prospektiven Studie wurden 30 FGR und 62 unauffällige Feten, darunter 30 Gestationsalter gepaarte Kontrollen, mittels STE und transversalem Vierkammerblick untersucht. Die Dyssynchronie wurde offline mittels QLab 9 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) untersucht, als Zeitdifferenz der Umschlagpunkte des Strains in beiden Ventrikeln und dem Septum. Die inter- und intraventrikulären und die intraseptalen Dyssynchronien wurden erhoben und die inter- und die intraobserver Realibilitäten ausgewertet.

Die longitudinale mechanische Dyssynchronie war in allen Fällen mit hoher inter- und intraobserver Realibilität darstellbar. Die Datenanalyse wurde mit einer hohen Bildfrequenz von durchschnittlich 175 Bildern/s durchgeführt. Der Grad der inter- und intraventrikulären Dyssynchronie war in der FGR Gruppe höher als in der normalen Kontrollgruppe.

STE ist eine zuverlässige Technik zur Beurteilung der kardinalen Funktion des fetalen Herzens. Interventrikuläre Dyssynchronie könnte einen potentiellen Parameter zur frühen Detektion von subklinischer myokardialer Dysfunktion darstellen, bevor andere Parameter Intervention erfordern. Die zukünftige klinische Bedeutung der longitudinalen mechanischen Dyssynchroniemessung sollte in größeren Studien und mit für die Pränataldiagnostik optimierter Technik weiterführend untersucht werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Quantifizierung der mechanischen Dyssynchronie mittels Speckle Tracking Echokardiographie bei Feten mit Wachstumsrestriktion und unauffälligen Kontrollen

Kristina Krause, Mareike Möllers, Kerstin Hammer, Maria Karina Falkenberg, Walter Klockenbusch, Ralf Schmitz

Einleitung:

Evaluation der longitudinalen mechanischen Dyssynchronie bei unauffälligen Feten mittels „Speckle Tracking“ Echokardiographie

Ziel der Studie:

Vergleich der longitudinalen mechanischen Dyssynchronie bei Feten mit Wachstumsrestriktion (FGR) und bei normalen Kontrollen



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- Prospektiven Studie
- 30 FGR und 62 unauffällige Feten, darunter 30 Gestationsalter gepaarte Kontrollen
- STE im transversalen Vierkammerblick
- QLab 9 (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA)
- Dyssynchronie: Zeitdifferenz der Umschlagpunkte der Strainwerte in beiden Ventrikeln und des Septums
- Berechnung der inter- und intraventrikulären und der intraseptalen Dyssynchronien
- Berechnung der inter- und intraobserver Reliabilität



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Longitudinale mechanische Dyssynchronie in allen Fällen mit hoher inter- und intraobserver Reliabilität darstellbar
- Messung mit hoher Bildfrequenz (Framerate > 170 Bilder/s) möglich
- Inter- und intraventrikuläre Dyssynchronie bei FGR erhöht

Parameter	Controls (n=30)	FGR group (n=30)	P-value
(A) Characteristics of the study groups			
GA at ultrasound (weeks)	30.3 ± 4.8	30.4 ± 5.0	0.767
GA at delivery (weeks)	38.9 ± 1.5	35.5 ± 5.2	<0.001
Birth weight centile	42.7 ± 23.5	4.9 ± 7.7	<0.001
Frame rate (1/s)	170.0 ± 19.7	174.0 ± 22.9	0.450
Umbilical artery PI	1.02 ± 0.14	1.28 ± 1.40	<0.001
(B) Speckle tracking echocardiography (STE) characteristics			
DYS Intra-ventricular LV	40.2 ± 30.0	69.8 ± 37.0	0.002
DYS Intra-ventricular RV	27.2 ± 31.6	68.7 ± 30.8	<0.001
DYS Intra-septal	29.3 ± 24.1	55.0 ± 45.2	0.021
DYS Intra-ventricular LV and RV	9.7 ± 14.1	68.0 ± 30.2	<0.001
DYS LV Septum	13.9 ± 18.6	52.3 ± 47.4	<0.001
DYS RV Septum	21.1 ± 19.8	55.1 ± 30.6	<0.001
a5-Post-Strain	28.6 ± 15.4	30.2 ± 16.8	0.741

Data is given as mean ± SD.
*Independent samples Mann-Whitney U-test.
GA = gestational age, PI = pulsatility index, DYS = dyssynchrony in ms, LV = left ventricular free wall, RV = right ventricular free wall, a5 = four-segments.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- STE - eine zuverlässige Technik zur Beurteilung der fetalen kardinalen Funktion?
- Interventrikuläre Dyssynchronie - Parameter zur Detektion von subklinischer myokardialer Dysfunktion?
- **Zukünftig:** Studien mit für die Pränataldiagnostik optimierter Technik

Krause et al., J Perinat Med (2017)

Babyfreundlich kann man nicht verordnen – Erfahrungsbericht aus einer Universitätsklinik

K. Oelmeier de Murcia, R. Schmitz, K. Hammer, M. Möllers, W. Klockenbusch, S. Heese

Uniklinik Münster, Münster

Die Initiative „Babyfreundlich“ wurde von der WHO und UNICEF ins Leben gerufen, um die Eltern-Kind-Bindung und das Stillen weltweit zu fördern und damit das Gedeihen der Kinder zu verbessern. Nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch im Rahmen der hochtechnisierten Universitätsmedizin steht die Eltern-Kind-Bindung im Mittelpunkt. Zur Optimierung der Betreuung aller Schwangeren, aber insbesondere auch in risikobehafteten Situationen haben wir 2009 begonnen, nach den WHO/UNICEF-Kriterien zu arbeiten.

Es erfolgte eine umfangreiche Schulung des gesamten Personals rund um Mutter und Kind über mehrere Jahre. Zusätzlich fanden regelmäßige Evaluationen der weiteren Schritte im Rahmen des perinatologischen Teams statt. Es wurden transparente und detaillierte Richtlinien auf der Basis der B.E.St.-Kriterien erarbeitet.

Die Schulung des Personals konnte abgeschlossen werden und wird aktuell kontinuierlich fortgesetzt. Interne Richtlinien auf der Basis der B.E.St.-Kriterien der WHO/UNICEF-Initiative „Babyfreundlich“ werden im Team erfolgreich umgesetzt. Im Juli 2016 erfolgte die Zertifizierung zur „Babyfreundlichen Geburtsklinik“.

Eine erfolgreiche Umsetzung erfordert einen intensiven Vorbereitungsprozess und die Einbeziehung aller beteiligten Berufsgruppen. Die Arbeit nach den B.E.St.-Kriterien stellt einen Kulturwandel in der perinatalen Betreuung dar. Die Umsetzung der B.E.St.-Kriterien ist gerade in einem universitären Umfeld sinnvoll und möglich. Sie erweitert das Betreuungsspektrum in der Geburtshilfe und führt zu einer höheren Patientenzufriedenheit sowie höheren Stillraten.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

**Babyfreundlich kann man nicht verordnen –
Erfahrungsbericht aus einer Universitätsklinik**

Kathrin Oelmeier de Murcia, Kerstin Hammer, Mareike Möllers, Walter Klockenbusch, Ralf Schmitz

Einleitung:

Die Initiative "Babyfreundlich" wurde von der WHO und UNICEF ins Leben gerufen, um die Eltern-Kind-Bindung und das Stillen weltweit zu fördern und damit das Gedeihen der Kinder zu verbessern. Nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch im Rahmen der hochtechnisierten Universitätsmedizin steht die Eltern-Kind-Bindung im Mittelpunkt.

Zur Optimierung der Betreuung aller Schwangeren, aber insbesondere auch in risikobehafteten Situationen haben wir 2009 begonnen, die geburtshilfliche Arbeit an der Universitätsklinik Münster nach den WHO/UNICEF-Kriterien umzustrukturieren.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- Es erfolgte eine umfangreiche Schulung des gesamten Personals rund um Mutter und Kind über mehrere Jahre im Sinne einer Basisschulung.
- Mehrere Mitarbeiter aller beteiligten Berufsgruppen wurden zu Still- und Laktationsberaterinnen IBCLC ausgebildet.
- Zusätzlich fanden regelmäßige Evaluationen der weiteren Schritte im Rahmen des interdisziplinären perinatologischen Teams statt.
- Es wurden transparente und detaillierte Richtlinien auf der Basis der B.E.St.-Kriterien erarbeitet.

**213. Tagung der NWGGG****12. – 13. Mai 2017**

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Die Schulung des Personals konnte abgeschlossen werden.
- Regelmäßige fortlaufende Schulungen erweitern den Informationsstand des Personals.
- Interne Richtlinien auf der Basis der B.E.St.-Kriterien der WHO/UNICEF-Initiative "Babyfreundlich" können auch im hochtechnisierten Umfeld der Universitätsmedizin erfolgreich umgesetzt werden.
- Im Juli 2016 erfolgte die Zertifizierung zur "Babyfreundlichen Geburtsklinik".

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Eine erfolgreiche Umsetzung erfordert einen intensiven Vorbereitungsprozess und die Einbeziehung aller beteiligten Berufsgruppen.
- Die Arbeit nach den B.E.St.-Kriterien stellt einen Kulturwandel in der perinatalen Betreuung dar. Die Umsetzung der B.E.St.-Kriterien ist gerade in einem universitären Umfeld sinnvoll und möglich.
- Sie erweitert das Betreuungsspektrum in der Geburtshilfe und führt zu einer höheren Patientenzufriedenheit sowie höheren Stillraten.

Vorkommen von MRSA, VRE und 4-MRGN unter schwangeren Zufluchtsuchenden: eine prospektive Fall-Kontroll-Studie

K. Oelmeier de Murcia¹, A. Kosswow¹, A. Mellmann¹, F. Kipp², R. Schmitz¹, M. Möllers¹

¹ Uniklinik Münster, Münster,

² DRK Kliniken Berlin, Berlin

Da verlässliche epidemiologische Daten zur Prävalenz von multiresistenten Keimen aus den Herkunftsländern der Flüchtlinge fehlen, müssen die Zielländer Daten erheben, um über adäquate Hygienemaßnahmen entscheiden zu können. In dieser prospektiven Fall-Kontroll-Studie haben wir das Vorkommen von multiresistenten Keimen in einer geburtshilflichen Kohorte untersucht.

Zwischen September 2015 und Mai 2016 erfolgten bei allen schwangeren Zufluchtsuchenden, die sich in unserer Klinik vorstellten, Abstriche vom Nasen-Rachenraum sowie von anal. Eine Gruppe einheimischer Schwangerer diente als Kontrollgruppe und erhielt die gleichen Abstriche. Die Abstriche wurden auf das Vorliegen von MRSA, VRE und 4-MRGN untersucht.

50 schwangere Zufluchtsuchende sowie 50 einheimische Schwangere wurden im Studienzeitraum erfasst. In der Gruppe der Zufluchtsuchenden wurden bei 6% (n=3) MRSA, bei 1,8% (n=1) VRE und bei 1,8% (n=1) 3MRGN nachgewiesen. Es lagen keine Fälle von 4-MRGN vor. In der Gruppe der Einheimischen wurden keine der untersuchten Keime nachgewiesen. Damit liegt das Vorkommen von MRSA, VRE und 3-MRGN in der Gruppe zufluchtsuchender Schwangerer deutlich höher als in der Gruppe einheimischer Schwangerer.

Wir konnten zeigen, dass auch in einem Kollektiv junger schwangerer – in der Regel gesunder – Zufluchtsuchender multiresistente Keime häufiger vorkommen als in der einheimischen Bevölkerung. Hierbei handelt es sich um eine erste Auswertung an einem noch kleinen Patientenkollektiv. Dennoch rechtfertigen die Ergebnisse die Durchführung von Screeningabstrichen auf MRSA und VRE. Bezüglich des Vorkommens von 3-/4-MRGN müssen weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven folgen, damit sinnvolle Screeningmaßnahmen festgelegt werden können.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Vorkommen von MRSA, VRE und 3-/4-MRGN unter Flüchtlingen in der Geburtshilfe: eine prospektive Fall-Kontroll-Studie

Oelmeier de Murcia K, Glatz B, Willems S, Kossow A, Strobel M, Stühmer B, Schaumburg F, Mellmann A, Klein F, Schmitz R, Möllers M

Verlässliche Daten zur Prävalenz multiresistenter Keime aus den Herkunftsländern zuflucht-suchender Patienten fehlen meistens. Zur Optimierung der Krankenversorgung müssen die Zielländer daher systematisch eigene Daten erheben.

Ziel der Studie:

Es wurde in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie das Vorkommen multiresistenter Keime in einer geburtshilflichen Kohorte untersucht.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

- Prospektive Fall-Kontroll-Studie zwischen September 2015 und April 2016 am Perinatalzentrum Level I des UKM
- Fallgruppe: schwangere Zuflucht-suchende (n=50)
- Kontrollgruppe: einheimische Schwangere (n=50)
- Mikrobiologische Abstriche von Nase, Rachen und von anal
- Untersuchung der Abstriche auf das Vorkommen von MRSA, VRE und 3-/4-MRGN



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

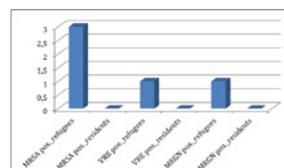
Ergebnisse:

- Herkunftsländer: 69,8% Mittlerer Osten, 11,6% Balkanländer, 16,3% Subsahara, 2,3% Nordafrika, in 16,3% unbekannt.
- Prävalenz multiresistenter Keime unter Zuflucht-suchenden: MRSA 6% (n=3), VRE 1,8% (n=1) und 3-/4-MRGN 1,8% (n=1).
- Kein Nachweis multiresistenter Keime in der Kontrollgruppe



Diskussion und Schlussfolgerungen:

- Prävalenz von MRSA und VRE unter schwangeren Zuflucht-suchenden erhöht systematisches Screening vor Aufnahme empfehlenswert.
- Objektive Datengrundlage notwendig zur Vermeidung einer Stigmatisierung.
- Deutliche Unterschiede in der Prävalenz von 3-/4-MRGN je nach Patientenkollektiv in der Literatur - weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven erforderlich, um Risikogruppe definieren zu können.



Thorax-zu-Kopf Quotient und Defektdurchmesser-zu-Kopf Quotient als Outcome Prädiktoren bei Feten mit Giant Omphalozelen

R. Schmitz¹, N. Diemon¹, K. Funke¹, Volker Müller¹, Christina Sauerland², Johannes Steinhard³

¹ Universitätsklinik Münster, Münster,

² Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster,

³ Universitätsklinikum der Ruhr-Universität-Bochum, Bad Oeynhausen

In der Literatur wurde bisher ein direkter Einfluss der Omphalozelen Größe auf einen kleinen Thorax und damit einhergehender pulmonaler Hypoplasie angenommen. Allerdings konnte noch kein Zusammenhang bewiesen werden. Das gemeinsame Auftreten wird daher einer Multikausalität zugeschrieben und konnte in den bisherigen Studien immer von anderen Einflussfaktoren beeinflusst worden sein. In der vorliegenden Arbeit werden die Zusammenhänge zwischen dem Thorax Durchmesser und dem Defekt Durchmesser bei Feten mit Giant Omphalozelen als Outcome Prädiktoren untersucht.

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Fälle untersucht, bei denen im Universitätsklinikum Münster zwischen 2003 und 2014 pränatal eine isolierte Giant Omphalozele diagnostiziert und prä- und postnatal behandelt wurde. In den Ultraschallbildern der 17 Feten wurden der Thorax Durchmesser und der Defekt Durchmesser gemessen. Zur statistischen Auswertung wurden der Thorax-zu-Kopf Quotient (T/HC), der Defekt Durchmesser-zu-Kopf Quotient (DD/HC) und der Defekt Durchmesser-zu-Thorax Quotient (DD/T) berechnet. Als Outcome Parameter dienten die Beatmungsdauer, die Länge des Krankenhausaufenthalts und die Art der Therapie.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen den drei berechneten Quotienten, der Dauer des Krankenhausaufenthalts oder der Beatmungsdauer gefunden werden. Ebenfalls war die Behandlungsart unabhängig von den Quotienten und der Hospitalisierungszeit. In 53% der Fälle führten sogar zusätzliche und unabhängige postnatale Komplikationen zur Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

Diese Studie untersucht erstmalig das Outcome von Feten mit isolierten Giant Omphalozelen im direkten Bezug zum Thorax Durchmesser und Defekt Durchmesser. Die Ergebnisse zeigen, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Defekt Durchmesser und der Thorax Größe gibt. Der Thorax Durchmesser und der Defekt Durchmesser haben keine prädiktive Aussage für das fetale Outcome. Die perinatale Behandlung dieses Bauchwanddefektes bleibt eine multidisziplinäre Herausforderung, wobei das Outcome an erfahrenen Kliniken günstiger ist.

Poster: Zufallsbefund einer kompletten Uterustorsion bei geplanter Resectio cesarea in der 40. SSW

C. Sachse, Y. Neunherz, M. Dambowy, D.M. Forner

Ev. Krankenhaus Kalk gGmbH, Köln

Eine Torsion des schwangeren Uterus bei der Frau kommt sehr selten vor. Die fetale Mortalität liegt bei etwa 12-18 %, bedingt durch die mögliche fetale Hypoxämie aufgrund einer uterinen Minderdurchblutung. Häufig bestehen Beschwerden im Sinne eines akuten Abdomens und / oder eine abnorme fetale Herzfrequenz, weswegen meist eine zeitnahe Laparotomie erfolgt. Aus diesem Grund sind maternale Todesfälle aufgrund einer Uterustorsion selten geworden. Seit 1960 wurden nur 2 solcher Todesfälle beschrieben. Bisher gibt es etwa 250 Fallbeschreibungen von Uterustorsionen beim schwangeren Uterus der Frau in der Weltliteratur.

Eine Fallbeschreibung mit Fotos, siehe unten.

Fallbeschreibung: Eine GVIII, PIV (Spontangeburt 1997, 2000 und 2002, sekundäre Sectio 2012 in Bosnien wegen Querlage und Blasensprung, Frühaborte 2013, 2014 und 2015) wurde wegen persistierender Querlage im Dezember 2016 in der 39+5 SSW primär resectioniert. Die Patientin war präoperativ beschwerdefrei. CTG FIGO N. Intraoperativ V. a. Adhäsionen der vermeintlich rechten Adnexe auf der vermeintlichen Uterusvorderwand und ausgeprägte Varikosis. Problemlose quere Uterotomie und Entwicklung des reifen, lebensfrischen Kindes nach Wendung aus Fußlage. Anschließend zeigt sich, dass der Uterus um 180° nach rechts torquiert war. Nach Detorquierung befindet sich die frische Uterotomie an der Hinterwand, die frühere Uterotomie ist an der Vorderwand zu sehen. Keine massive Varikosis mehr, keine Uterus- oder Adnexischämie. Problemloser weiterer OP-Verlauf. Mutter und Kind postpartal wohlauf. Entlassung nach unauffälliger Abschlussuntersuchung am 3. postpartalen Tag.

Die Ursache der Uterustorsion beim Menschen ist unbekannt. Als Risikofaktoren diskutiert werden angeborene oder erworbene Asymmetrien des Uterus (Myome, genitale Fehlbildungen, Zug am Uterus durch Adhäsionen oder Ovarialtumoren, narbige Cervixveränderungen, Beckendeformitäten und kindliche Querlage). Insgesamt ist die Uterustorsion des graviden Uterus ein sehr seltenes Ereignis; in der Literatur wird über eine Inzidenz von 0,024 % aller Geburten berichtet. 2/3 der bekannten Uterustorsionen traten im 3. Trimester auf. In unserem Fall lagen folgende Dispositionen für eine Uterustorsion vor: – narbiges unteres Uterinsegment bei Z. n. Sectio. – Wechselnde Kindslagen, schließlich Persistenz des Feten in Querlage. – Ein gelockertes Bandsystem und damit erhöhte Mobilität des Uterus durch Multiparität. Es ist wichtig, die Uterustorsion bei akutem Abdomen in der Schwangerschaft als Differentialdiagnose mit einzubeziehen, vor allem auch nach Trauma oder nach äußerer Wendung. Sind bei Z. n. Uterustorsion weitere Schwangerschaften geplant, ist eine Entbindung per elektiver Sectio zu erwägen, da ein gewisses Wiederholungsrisiko bestehen könnte und ein vaginaler Entbindungsversuch bei bestehender Torsion für Mutter und Kind meist fatale Folgen hat.



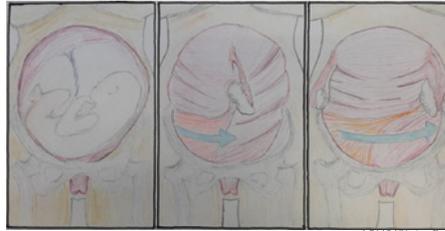
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Zufallsbefund einer kompletten Uterustorsion um seine Längsachse bei geplanter Resectio cesarea in der 40. SSW Eine Fallbeschreibung

C. Sachse, Y. Neunherz, M. Dambow, D. M. Forner
Evangelisches Krankenhaus Köln Kalk gGmbH



- Sehr seltenes Ereignis beim Menschen
(seit 1960 etwa 250 Fallbeschreibungen in der Weltliteratur, Inzidenz in der Literatur bei 0,024 % aller Geburten)
- Fetale Mortalität ca 12-18 % (durch uterine Minderdurchblutung), maternale Todesfälle selten
- Klinik: häufig akutes Abdomen und / oder abnorme fetale Herzfrequenz
- Therapie: zeitnahe Laparotomie



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Fallbeschreibung:

GVIII P IV (3 x SPP und 1 x Sectio bei QL) mit persistierender Querlage.
→ Prim Re-Sectio bei 39+5 SSW. Patientin beschwerdefrei. CTG FIGO N.



- Intraoperativ v. a. Adhäsionen der vermeintlichen rechten Adnexe auf der vermeintlichen Uterusvorderwand und ausgeprägte Varikosis.
- Problemlose Uterotomie, Kindsentwicklung und Uterotomie-Naht.



- Identifikation des um 180° nach rechts torquierten Uterus.
- Detorquierung.
- Nun frische Uterotomie an der Hinterwand, frühere Uterotomie an der Vorderwand. Keine massive Varikosis mehr, keine Uterus- oder Adnexschämie.
- Problemloser weiterer OP-Verlauf. Mutter und Kind postpartal wohlauf.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



- Ursache der Uterustorsion beim Menschen unbekannt
- Mögliche Risikofaktoren: angeborene oder erworbene Asymmetrien des Uterus
 - Myome
 - genitale Fehlbildungen
 - Zug am Uterus durch Adhäsionen oder Ovarialtumoren, Traumata
 - narbige Cervixveränderungen
 - Beckenformitäten
 - kindliche Querlage
- 2/3 der beschriebenen Uterustorsionen im 3. Trimester
- Mögliche Ursachen in unserem Fall:
 - narbiges unteres Uterinsegment bei Z. n. Sectio
 - wechselnde Kindslagen, schließlich Persistenz des Feten in Querlage
 - gelockertes Bandsystem durch Multiparität, damit erhöhte Mobilität des Uterus.

Fazit:

- DD Uterustorsion bei akutem Abdomen in graviditate berücksichtigen.
- Bei Z. n. Uterustorsion weitere Entbindung per elektiver Sectio erwägen (Wiederholungsrisiko?)

Intrauterine Schwangerschaft bei einem Uterus didelphys

S. Atak, Y. Neunherz, M. Dambowy, D. Forner

EVKK- Köln

Eine intrauterine Schwangerschaft bei einem Uterus didelphys

Frau Y. stellt sich mit starken Unterbauchschmerzen bei positivem Grav-Test zu Hause vor, rechn. 9+6 SSW, bisher keine Untersuchung in der SS.Vag.-Sono: Man sieht einen normalgroßen anteflektierten Uterus mit glattem EM, keine intrauterine Grav., rechts vom Uterus Fruchthöhle mit Einlingsgrav, SSL sonograf 7 SSW, HA positiv. LSK bei V.a. EUG rechts. LSK: Im kleinen Becken zwei Uteri mit jeweils einer Tube und einem Ovar, rechter Uterus gering größer als linker Uterus. Kein Anhalt für eine Extrauterin gravidität. Spec: Vaginalseptum jeweils rechts und links eine Cervix uteri, glatte Portiooberfläche, punktförmiger MM. Diagnose: Intakte Grav. im rechten Uterus bei Uterus didelphys und longitudinalem Vaginalseptum

Fallbeispiel

Ausschluß einer Extrauterin gravidität und Bestätigung einer Intrauterin gravidität bei einem Uterus didelphys.

Literatur:

Die Prävalenz genitaler Fehlbildungen liegt in der allgemeinen Bevölkerung bei 0,2-0,4 %, aber bei bis zu 13% bei Sterilitäts-/Infertilitätspatientinnen. Bei einem Uterus didelphys beträgt die Abortrate 32,2%, die Frühgeburtsrate 28,3%, Termingeburten 36,2%, Lebendgeburtenrate 55,9%. Der Geburtshelfer sollte auf die Möglichkeit von Plazentalösungsstörungen einschließlich einer Placenta increta vorbereitet sein. Muraoka, Tsuda, Kotani, Kikkawa 05/2016: SS bei Frauen mit Anomalie der Müller-Gänge sind selten und können gefährlich sein. GIPO mit Hämoperitoneum in der 30 SSW nach Ruptur eines atypischen venösen Komplexes auf der Uterusoberfläche Tustas, Cekmez, Ulu, Divlek, Göcmen 11/2016; 35-jährige GII PI in 18SSW, Notfall-Laparotomie, suprazervikale Hemihysterektomie bei einer Blutung aus einer Placenta percreta und Hämoperitoneum bei Uterus didelphys. Vaginale Untersuchung ergab zwei Cervix uteri und ein Vaginalseptum. Uterine Anomalien gehen gehäuft mit Plazentationsstörungen einher. Rezai, Bisram, Lora Alcantara, Upadhyay, Lara, Elmadjan 07/2015: GII Po in 38+4 SSW mit bek. Uterus didelphys, Z.n. Fehlgeburt, jetzt Einleitung mit Cytotec bei vorz. BS, Spontanpartus, manuelle Plazentalöung bei ausbleibender Plazentageburt.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

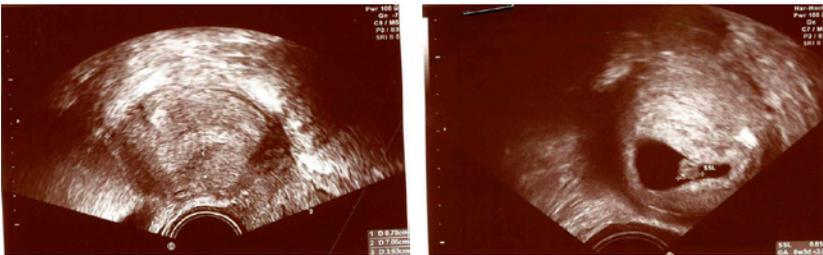
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Intrauterine Schwangerschaft bei einem Uterus didelphys
Fallbeispiel

S.Atak, Y.Neunherz, M.Dambow, D.Förner

Aufnahmebefund:

- akute UB-Schmerzen in der rechnerisch 9+6 SSW
- TVS: intrauterin keine FH
rechts vom Uterus Fruchthöhle mit intakter Einlingsgravidität
- Indikation zur Laparoskopie bei V.a. EUG



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

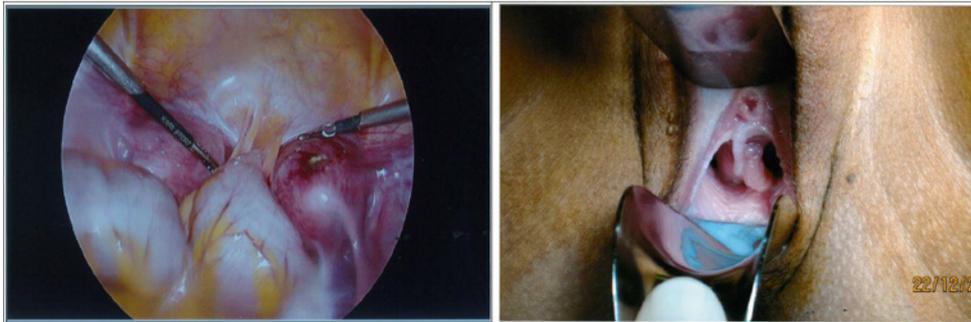
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Intraoperativer Befund:

- zwei Uteri mit jeweils einem Adnex
- rechter Uterus gering größer als linker Uterus
- keine Extrauterin gravidität

Spiegeleinstellung:

- Longitudinales Vaginalseptum
- zwei getrennte Portio uteri



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Zusammenfassung:

Intakte Intrauterin gravidität im rechten Uterus bei einem Uterus didelphys mit longitudinalem Vaginalseptum.

- Prävalenz genitaler Fehlbildungen: 0,2-0,4%
- Prävalenz bei Sterilitäts-/Infertilitätspatientinnen: 13%
- Uterus didelphys: seltene genitale Fehlbildung
- Uterus didelphys: Differenzialdiagnose zu einer EUG
- Schwangerschaften bei Uterus didelphys sind generell selten
- erhöhte Komplikationsrate: Abortrate 32,2%, Frühgeburtsrate 28,3%, Lebendgeburtenrate 55,9%.

Notfallmäßige Vorstellung im Kreißsaal- Maternale Sorge oder klare Diagnose?

C. Baur, F. Thangarajah, P. Mallmann, V. Kirn

Uniklinik Köln, Köln

Notfallmäßige Patientenvorstellungen im Kreißsaal gehören zum medizinischen Alltag unserer Frauenklinik. Die geschilderten Beschwerden sind dabei gelegentlich diffus. Bei einem großen Anteil der Vorstellungen kann keine konkrete Diagnose erhoben werden. Ziel der Studie ist eine Evaluation der Vorstellungsgründe sowie die Frage, in wie vielen Fällen eine medizinische Diagnose erhoben werden konnte oder vielleicht verpasst wurde.

Im Rahmen einer prospektiven Fragebogen-Studie wurden schwangere Patientinnen ab der 20+0 SSW gebeten bei Aufnahme in der KRS-Ambulanz Fragen zu individuellen Vorstellungsgründen und medizinischen Maßnahmen zu beantworten. Der Verlauf der ambulant geführten Patientinnen wurde durch telefonische Abfrage beim Facharzt und unseres Dokumentationssystems überprüft.

331 Patientinnen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Unter den Patientinnen waren 44,4% Primigravida, 23,9% Sekundigravida und 31,6% Multipara (- 3 Schwangerschaften). 31,1% waren zwischen der 20+0 – 29+6 SSW, 44,7% waren zwischen 30+0 und 36+6 SSW, 24,2 % haben die -37+0 SSW erreicht. Zu den häufigsten Vorstellungsgründen gehören mit 28,4 % Schmerzen, gefolgt von der Cervixinsuffizienz (18,7%). Der Aspekt „Sonstiges“, macht 36,3% der angegebenen Beschwerden aus. Von den Patientinnen, die mit einer Facharzt-Einweisung-/Überweisung kamen, wurden 49,6% stationär aufgenommen und 48,2% nach Hause entlassen. Unter den Patientinnen, die ohne Einweisung vorstellig wurden, sind 23,9% stationär aufgenommen worden, 71,3% konnten ambulant geführt werden.

Bei einer großen Zahl der Patientinnen bestand keine medizinische Indikation zur stationären Behandlung oder weiteren Intervention. Der große Anteil der Primigravida weist darauf hin, dass maternale Unsicherheit/Sorge in der ersten Schwangerschaft eine wichtige Rolle bei dem Bedürfnis nach medizinischer Abklärung spielt.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Notfallmäßige Vorstellung im Kreißsaal- klare Diagnose oder maternale Sorge?

Christina Baur, Fabinsky Thangarajah, Peter Mallmann, Verena Kirn

Einleitung:

Notfallmäßige Patientenvorstellungen im Kreißsaal gehören zum medizinischen Alltag unserer Frauenklinik. Die geschilderten Beschwerden sind dabei manchmal diffus. Bei einem großen Anteil der Vorstellungen kann keine konkrete Diagnose erhoben werden. Ziel der Studie ist eine Evaluation der Vorstellungsgründe sowie die Frage, in wie vielen Fällen eine medizinische Diagnose erhoben werden konnte oder vielleicht verpasst wurde.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Im Rahmen einer prospektiven Fragebogen-Studie wurden schwangere Patientinnen ab der 19+0 SSW gebeten bei Aufnahme in der KRS-Ambulanz Fragen zu individuellen Vorstellungsgründen und medizinischen Maßnahmen zu beantworten. Der Verlauf der ambulant geführten Patientinnen wurde durch telefonische Abfrage beim Facharzt und unseres Dokumentationssystems überprüft.

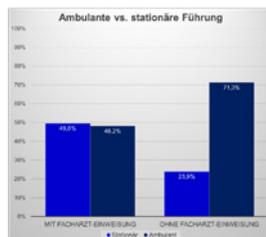
Ergebnisse:

Patientenkollektiv		Total (n=333)	Relativ (%)	Mittelwert	SD
Alter				31,95	5,5
Altersgruppen	< 21 J.	9	2,7		
	21-30 J.	101	30,5		
	30-39 J.	198	59,8		
	> 39 J.	23	6,9		
Gravidität				2,12	1,36
	Primigravida	147	44,4		
	Sekundigravida	79	23,9		
	Multigravida (≥3)	105	31,6		
SSW-Gruppen					
	19+0-29+6	103	31,1		
	30+0-36+6	148	44,7		
	≥ 37+0	80	24,2		
Aborte				0,34	0,68
	0	250	75,5		
	1	58	17,5		
	≥ 2	23	6,9		
Facharzt-Einweisung/Überweisung					
	Mit U/E	151	45,6		
	Ohne U/E	173	52,3		
Vorgehen					
	Ambulant	194	58,6		
	Stationär	120	36,3		
	Gegen ärztlichen Rat gegangen	11	3,3		



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf



Diskussion und Schlussfolgerung:

Bei einer großen Zahl der Patientinnen bestand keine medizinische Indikation zur stationären Behandlung oder weiteren Intervention. Der große Anteil der Primigravida weist darauf hin, dass maternale Unsicherheit/Sorge in der ersten Schwangerschaft eine wichtige Rolle bei dem Bedürfnis nach medizinischer Abklärung spielt.

Idiopathische intrakranielle Hypertension bei einer Patientin mit einem Turner Mosaik der Zelllinie 46,X,i(Xq)

N. Holtmann¹, A. Mondal¹, M. Südmeyer², B. Leube², M. Hampl¹, T. Fehm¹

¹ Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Düsseldorf,

² Heinrich Heine Universität, Düsseldorf

Einführung:

Das Auftreten einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension (IIH) wurde bei Patientinnen mit einem Turner Mosaik bisher erst zweimal, 1981 und 1985 beschrieben.

Fallbericht:

Vorstellung einer 25-jährigen Nulligravida (BMI 23 kg/m²) mit sekundärer Amenorrhoe. Nach Einsetzen der Menarche mit 13 Jahren wurde eine hormonelle Kontrazeption mit 0.020 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon zur Zyklusregulierung begonnen. Nach Absetzen der hormonellen Kontrazeption aufgrund von Alopezie, trat Anfang 2013 eine sekundäre Amenorrhoe auf. Nebenbefundlich wurde 2005 eine IIH diagnostiziert, die mit täglich 500 mg Acetazolamid therapiert wird. Zusätzlich wurden akute intracerebrale Druckerhöhungen durch Lumbalpunktionen behandelt. In der körperlichen Untersuchung zeigt sich ein altersentsprechender Entwicklungsstand (Mammae Tanner B₅, Pubes Tanner P₆), ohne Zeichen der Virilisierung oder Turner Stigmata. Sonographisch imponiert ein hypoplastischer Uterus mit kleinen Ovarien (AFC < 5). Laboranalytisch bestätigt sich ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Eine veranlasste Karyotypisierung ergibt ein Mosaik für 2 Zelllinien: mos 45,X[51]/46,X,i(X)(q10)[11].

Ergebnis:

Bisher wurde vermutet, dass Frauen mit einem Turner Mosaik aufgrund von Adipositas und verändertem hormonellen Profil ein erhöhtes Risiko für eine IIH aufweisen können. Die Patientin in unserem Fallbericht ist im Gegensatz zur Erstbeschreibung normalgewichtig und weist ein unterschiedliches Turner Mosaik auf, als die Patientin in der Zweitpublikation (45,X/46,X,rea(Xp)). Daher könnten möglicherweise primär strukturelle Veränderungen des X-Chromosoms zu einem erhöhten Risiko für eine IIH führen.

Schlussfolgerung:

In der klinischen Praxis, sollte bei Patientinnen mit einer IIH und Blutungsstörungen, insbesondere bei Amenorrhoe, im Rahmen der Diagnostik eine Karyotypisierung durchgeführt werden. Zur genaueren Untersuchung einer möglichen Assoziation zwischen IIH und Turner Mosaik werden weitere Studien benötigt.

Embolisation der Arteria uterina bei Plazenta increta im Wochenbett

E. Leineweber¹, A. Wetter², S. Brauwers¹, A. Dettmar¹, A. Gerling¹, S. Niesert¹

¹ Elisabeth-Krankenhaus Essen, Essen,

² Universitätsklinikum Essen, Essen

Plazentationsstörungen, wie eine Plazenta increta oder Plazenta accreta, können zu erheblichen Blutungsstörungen nach der Geburt führen. In manchen Situationen bleibt auch bei jungen Patientinnen nur die Hysterektomie als letzte Option übrig. In seltenen Fällen kann die Embolisation der Arteria uterina als Therapiealternative erwogen werden.

Wir berichten über eine 36-jährige Konduktorin einer Hämophilie A (F VIII Restaktivität: 44%), die sich postpartal mit rezidivierenden, sekundären, Hb-relevanten Blutungen vorstellte.

Nach prophylaktischer Gabe von Tranexamsäure und Faktor VIII erfolgte die sekundäre Sectio bei Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode. Der peri- und postoperative Verlauf gestaltete sich zunächst komplikationslos. Fortlaufende Kontrollen der Gerinnungsparameter zeigten Faktor VIII-Konzentrationen im unteren Normbereich. Am 10. postoperativen Tag kam es erstmalig zu einer sekundären Nachblutung (Hb: 4,3g/dl) mit darauffolgender Abrasio bei Verdacht auf Residuen. Die Histologie des Abradats zeigte floride entzündete Plazentarestes. 13 Tage später erfolgte eine erneute Vorstellung bei wiederholter Hb-relevanter Blutung und febrilen Temperaturen. Eine daraufhin durchgeführte MRT-Untersuchung konnte den sonographischen Verdacht einer Plazenta increta bestätigen. Die Patientin äußerte ausdrücklich einen erneuten Kinderwunsch. Aufgrund dessen entschieden wir uns gegen die Hysterektomie als die standardisierte Ultima Ratio bei persistierenden, postpartalen Blutungen und führten die in der jüngeren Literatur beschriebene Embolisation der uterinen Gefäße als fertilitätserhaltende Alternative durch. Durch die Embolisation mehrerer Äste der linken Arteria uterina konnte die Blutung Uterus-erhaltend gestillt werden. Postoperativ kam es zum raschen Absinken der β HCG-Werte, sodass im weiteren Verlauf eine abschließende Abrasio zur Resektion der Plazentaresiduen durchgeführt werden konnte.

Insbesondere bei komplexen Hämorrhagien im Wochenbett ist bedingt durch eine Plazenta increta/accreta eine interdisziplinäre Zusammenarbeit essentiell. Die Embolisation der Arteria uterina sollte in speziellen Fällen als fertilitätserhaltende Alternative in Erwägung gezogen werden.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Embolisation der Arteria uterina bei Placenta increta im Wochenbett

Leineweber E¹, Wetter A², Brauwers S¹, Dettmar A¹, Gerling A¹, Niesert S¹

¹Frauenklinik Elisabeth-Krankenhaus Essen, Deutschland

²Institut für Diagnostik und interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Essen, Deutschland

Hintergrund Plazentationsstörungen, wie eine Placenta increta oder Placenta accreta, können zu erheblichen Blutungsstörungen nach der Geburt führen. In machen Situationen bleibt auch bei jungen Patientinnen nur die Hysterektomie das Ultima Ratio Verfahren bei lebensbedrohlichen, postpartalen Blutungen.

Anamnese 36-jährige Konduktorin einer Hämophile A (F VIII Restaktivität: 44%) bei der nach prophylaktischer Gabe von Tranexamsäure und Faktor VIII die sekundäre Sectio bei Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode erfolgte. Der peri- und postoperative Verlauf war zunächst komplikationslos. Im Verlauf stellte sich die Patientin mehrfach mit rezidivierenden, sekundären, Hb-relevanten Blutungen und febrilen Temperaturen vor.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

04. Juni: Sectio
17. Juni: Nachkürrettage bei Nachblutung und Fieber (Hb: 4,3g/dl)
26. Juni: Sonographisch erneuter V.a. Residuen → 10 I.E. Oxytocin
27. Juni: erneute Nachblutung
06. Juli: MRT Abdomen
07. Juli: Embolisation
19. Juli: Fieber
13. August: finale Nachkürrettage

Laborbefund

	Pre-Sectio	Post-Sectio
Exogenes Gerinnungssystem		
Quick	>130 % (70-130)	118
INR	0,8	0,9
Endogenes Gerinnungssystem		
apTT	30,5 sec (26-36)	40,9 sec
Faktor VIII, clotting	111 % (130-430)	> 140 % (70-150)
Faktor VIII, chromogen	83 % (130-430)	149 % (60-168)
Faktor VII	140 % (88-197)	78 % (70-150)

MRT Abdomen



Sonographie



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Embolisation der linken Arteria uterina



Diffuse Kontrastmittelanreicherung vor Beginn der Embolisation



Einbringen von Embolisat Embo Gold (Kunststoffpartikel) und mehreren kleinen Gelatinepartikeln



Sistieren des Kontrastmittelflusses nach Ende der Embolisation

Follow-up Nach der Embolisation konnte dopplersonographisch keine Gefäßperfusion der Residuen festgestellt werden. Es kam zum raschen Absinken der β HCG-Werte, so dass im weiteren Verlauf eine abschließende Abrasio zur Resektion der Plazentaresiduen durchgeführt werden konnte. Ein Jahr später berichtete die Patientin über regelmäßige Menstruationszyklen. Vor kurzem stellte sie sich mit erneutem Kinderwunsch in unserer geburtshilflichen Sprechstunde vor.

Take-home-message Insbesondere bei komplexen Hämorrhagien im Wochenbett, bedingt durch eine Placenta increta/accrета, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit essentiell. Die Embolisation der uterinen Gefäße sollte als fertilitätserhaltende Alternative in speziellen Fällen in Erwägung gezogen werden.

Outcome nach intrafetaler vaskulärer Laserablation broncho-pulmonaler Sequestrationen

I. Gottschalk¹, M. Mallmann¹, A. Geipel², U. Gembruch², B. Strizek², C. Berg¹

¹ Unifrauenklinik Köln, Köln,

² Unifrauenklinik Bonn, Bonn

Das Outcome von Feten nach intrafetaler vaskulärer Laserablation (VLA) von broncho-pulmonalen Sequestrationen mit massiven Pleuraergüssen sollte untersucht werden.

Retrospektive Auswertung aller Feten, die innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren aufgrund einer mit massivem Pleuraerguss assoziierten broncho-pulmonalen Sequestration mittels VLA behandelt wurden. Untersucht wurden die klinische Erfolgsrate, die pränatale sonographische Remissionsrate und die Rate an postnatal nötiger Operationspflichtigkeit.

10 Feten mit broncho-pulmonaler Sequestration und massivem Pleuraerguss wurden im Studienzeitraum behandelt. 9 Feten hatten eine linksseitige und ein Fet eine rechtsseitige Sequestration. Alle hatten einen deutlichen Mediastinalshift und ein Hydramnion, aber normale Dopplerparameter. Das durchschnittliche SS-Alter zum Zeitpunkt der Laserung betrug 31+5 Schwangerschaftswochen (24+0 – 33+5 SSW). 7 Feten wurden einmalig und 3 Feten zweimalig binnen weniger Tage gelasert. Bei 9/10 Feten konnte das zuführende Gefäß verschlossen werden, der Pleuraerguss trat nicht mehr auf. In einem Fall kam es nach frustraner VLA mit anschließender Pleuradrainage zum vorzeitigen Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom und Geburt in der 30 SSW. 4 von 10 Feten wurden postnatal wegen Tumorresiduen sequestrektomiert. Die Beurteilung der Remission (Teil- oder Komplettremission) im Rahmen der letzten Ultraschalluntersuchung vor Geburt war in 3 von 10 Fällen unzutreffend. Alle Kinder überlebten gesund.

Die intrafetale VLA broncho-pulmonaler Sequestrationen hat eine sehr hohe Erfolgsrate und ist nur mit einer geringen Rate von Re-Interventionen und geringem Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung vergesellschaftet. Die intrauterine sonographische Einschätzung der postnatalen Operationspflichtigkeit ist jedoch wenig verlässlich.

Schwere rektale Blutung als seltene Komplikation einer tiefinfiltrierenden Endometriose. Ein Fallbericht

H. Aydin, M. Abrar, P. Hepp, M. Fleisch

Landesfrauenklinik Wuppertal, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal

Einleitung:

Tiefinfiltrierende Endometriose ist ein seltener Grund für rektale Blutabgänge. Wir stellen ein Fall vor, bei dem sich diese seltene Komplikation im zweiten Trimenon einer Schwangerschaft erstmanifestierte.

Falldarstellung:

39-jährige II.G/o.P (Z. n. 1x Abort)

Vorstellung in der 21+1. SSW mit Hb relevanter und transfusionsbedürftiger perianaler Blutung. Im Rahmen einer Koloskopie zeigte sich eine das Lumen subtotal stenosierende polypöse Raumforderung. Histologisch stellte sich eine Endometriosis extragenitalis heraus. Die MRT Untersuchung des Beckens zeigte eine Endometriose von der dorsalen Cervix uteri ausgehend mit Infiltration des rektosigmoidalen Übergangs. Sonographisch zeigte sich zu jederzeit eine zeitgerecht entwickelte Schwangerschaft. Stuhlregulierende Maßnahmen und abwartendes Verhalten waren das primäre Vorgehen. In der 35. SSW führten wir geplant die primäre Sectio komplikationslos durch. Direkt nach der Entbindung ist eine Gestagentherapie für zwei Monate empfohlen um das Stillen zu ermöglichen mit anschließender GnRH-Therapie für weitere drei Monate. Abschließend ist eine operative Sanierung der Endometriose geplant.

Zusammenfassung:

In der Regel ist in der Schwangerschaft unter Gestageneinfluss keine Progredienz der Endometriose zu erwarten. Eine Rückbildung bzw. Regredienz wäre eher anzunehmen. Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende Fallbericht dazu dienen, diese seltene Komplikation der Endometriose in der Schwangerschaft aufzuzeigen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Abstract Titel / Autoren:

Progrediente tiefinfiltrierende Rektumendometriose mit Hb-relevanter Blutung in der Schwangerschaft. Ein Fallbericht

Hilal Aydin¹, Maria Abrar¹, Melanie Benthin¹, Philip Hepp¹, Markus Fleisch¹

¹Landesfrauenklinik Wuppertal, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

Einleitung:

Tiefinfiltrierende Endometriose (DIE) ist ein möglicher Grund für Hämatochezien bei jungen Frauen. Wir stellen einen Fall vor, bei dem sich auf dem Boden einer DIE im zweiten Trimenon ein progredienter Sigmatumor mit Hb-relevanter Blutung zeigte, der histologisch einer dezidualisierten Rektumendometriose entsprach.

Fall:

- 39jährige III Gravida 0 Para, ET 27.02.2017 wird aus kooperierendem KH in der 20. SSW mit Hb-relevanten Hämatochezien vorgestellt
- Auswärts bereits Transfusion von 4 Eks bei einem Hb von 8,6g/dl
- Koloskopie: 16 cm ab ano, das Lumen subtotal stenosierende polypöse Raumforderung, histologisch: Endometriosis extragenitalis, (Z.n. OP einer DIE in Russland vor Jahren)
- Hb bei Aufnahme 10,9g/dl, keine aktive Blutung
- Fet: eutroph, VW Plazenta, FW-Menge normal



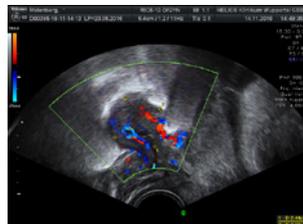
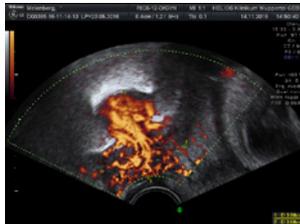
213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Bildgebung:

Sonografie 11/2016



MRT 11/2016



Management: Eisensubstitution, stuhlregulierende Maßnahmen, RDS-Prophylaxe 23+5 mit 2x 12mg Betamethason unter Nifedipin-Tokolyse, primäre Sectio wegen Gefahr einer Uterusruptur/Blutung, Sanierung der Endometriose 6 Wochen postpartal geplant, bis dahin GnRH-Analoga



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

- Primäre Sectio in der 34+3 SSW bei weiterer Größenprogredienz, intestinaler Passagestörung am 19.01.17
- Weibl. NG, 2186g, Länge 46cm, KU 32cm, Apgar 9/10/10, pH 7,35, 7,37, respiratorische Anpassungsstörung, CPAP für 4 Tage, Entlassung nach 2 Wochen
- Zahlreiche zarte Adhäsionen, auf der Uterus-Hinterwand breitbasige Verwachsung des Rektosigmoids (ENZIAN A2, B2, C3)
- Sekundäre Sanierung ist 6 Wochen pp geplant.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

- In der Regel ist unter dem Gestageneinfluss in der Schwangerschaft keine Progredienz der Endometriose zu erwarten. Eine Rückbildung bzw. Regredienz wäre eher anzunehmen. Die Dezidualisierung bei DIE macht eine primäre Sectio erforderlich. Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende Fallbericht dazu dienen, diese seltene Komplikation der Endometriose in der Schwangerschaft aufzuzeigen.



Die Narbenschwangerschaft: eine Rarität mit zunehmender Bedeutung in der Gynäkologie? Ein Fallbericht

F. Bode, C. Kokkinou, M. Fleisch, P. Hepp

Landesfrauenklinik Wuppertal, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal

Einleitung:

Die Narbenschwangerschaft ist eine der seltensten Formen der ektopen Schwangerschaft, die zu akuten und lebensbedrohlichen Blutungen sowie Uterusruptur führen kann. Die Inzidenz liegt bei 1:1800 bis 1:2216 Schwangerschaften. Mit der weltweit zunehmenden Anzahl von Kaiserschnitten, steigt das Risiko für Narbenschwangerschaften. Vor diesem Hintergrund soll der vorliegende Fallbericht dazu dienen, das Augenmerk auf diese seltene und schwerwiegende Komplikation bei Z. n. Sectio zu lenken und Ansätze für das diagnostische und therapeutische Verfahren bei Narbengravidität aufzeigen.

Falldarstellung:

28-jährige GV PII (Z. n. 2x Abort, Z. n. Spontanpartus, Z. n. Sectio)

Vorstellung in der 13.+ 2 SSW mit unterperiodenstarker vaginaler Blutung und Unterbauchschmerzen bei sonografisch zervikaler/ Narbengravidität mit positiver fetaler Herzaktion, SSL 6,63 cm.

Muttermund 1cm geöffnet mit Sicht auf die Fruchtblase.

Zunächst Abwartendes Verhalten. Nach der spontanen Ausstoßung der Frucht bei überperiodenstarker Blutung Saugkürettage durchgeführt.

Im gezeigten Fall konnte erfolgreich durch kombiniertes konservatives und chirurgisches Vorgehen der Uterus erhalten werden.

Zusammenfassung:

Die höher werdende Frequenz der Betreuung von Patientinnen bei Z. n. Sectio macht die Auseinandersetzung mit diesem seltenen aber wichtigen gynäkologischen Notfall dringend notwendig. Je früher eine Narbenschwangerschaft diagnostiziert wird, desto besser ist das Outcome für die Patientin. Deshalb empfiehlt sich bei Schwangeren nach einer Sectio caesarea in der Vorgeschichte frühzeitig per Ultraschall eine ektopre Schwangerschaft auszuschließen.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Die Narbenschwangerschaft: eine Rarität mit zunehmender Bedeutung in der Gynäkologie? Ein Fallbericht

Franziska Bode, Christina Kokkinou, Markus Fleisch, Philip Hepp
Landesfrauenklinik Wuppertal, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

Einleitung:

Bei einer Narbenschwangerschaft findet die Implantation der Blastozyste direkt im Bereich der Narbe statt¹. 0,15 % der Patientinnen mit Z. n. Sectio sind von einer Narbenschwangerschaft betroffen.³

Beim Vorliegen einer Narbenschwangerschaft ist ein Schwangerschaftsabbruch indiziert, da mit Zunahme der Schwangerschaft das Risiko für lebensbedrohlichen Komplikationen wie eine Uterusruptur und Blutungen steigt². Aufgrund der geringen Inzidenz sind einheitliche Behandlungsstandards bis heute nicht verfügbar.^{3,4}

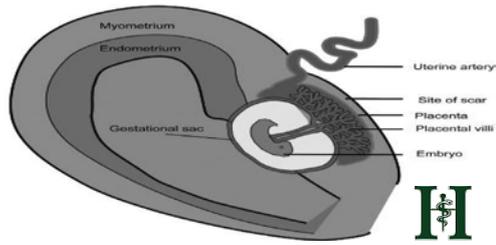


Abb1: Grafik Narbenschwangerschaft⁵



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material und Methoden:

Eine 28-jährige Patientin, G 5 P 2 in der rechn. 13+2 SSW mit Z. n. einem Spontanpartus, zwei Fehlgeburten und einem Kaiserschnitt vor 5 Jahren stellt sich in kreislaufstabilem Zustand in der Notfallambulanz aufgrund überperiodenstarker vaginaler Blutungen vor. In der SpekulumEinstellung zeigt sich ein geöffneter Muttermund mit Sicht auf die Fruchtblase. Im transvaginalen Ultraschall (TVS) stellt sich im Bereich der alten Sectionarbe eine Einlingsgravidität mit positiver Herzaktion und einer SSL von 6,63 cm dar (Vgl. Abb2).

Bei V. a. eine vitale Narbenschwangerschaft wird nach ausführlicher Aufklärung über das Blutungsrisiko in Einstimmung mit der Patientin die Indikation zum zunächst konservativen Vorgehen mit Abwarten der Ausstoßung und nachfolgender operativer Therapie besprochen.

Nach spontaner Ausstoßung der Frucht erfolgt bei überperiodenstarker Blutung die Durchführung einer Saugkürettage. Am Ende der Operation sistiert die Blutung durch straffe Tamponade der Scheide bei sonografisch nachweisbarem leerem Cavum uteri (Vgl. Abb3).



Abb2: Präoperative TVS



Abb3: Postoperative TVS





213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Ergebnisse:

Im vorliegenden Fall einer Narbenschwangerschaft konnte durch kombiniertes konservatives und chirurgisches Vorgehen der Erhalt des Uterus ermöglicht werden.

Diskussion und Schlussfolgerungen:

Mit der weltweit zunehmenden Anzahl von Kaiserschnitten, steigt auch das Risiko für Narbenschwangerschaften, da verglichen mit anderen transmuralen Uterusoperationen der Z. n. Sectio den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten von Narbenschwangerschaften darstellt⁶.

Es empfiehlt sich bei Patientinnen mit Z. n. Sectio eine frühestmögliche sonografische Identifizierung der Implantationsstelle des Embryos, um bei einer Narbenschwangerschaft die Indikation zum Schwangerschaftsabbruch zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft zu stellen und so das Outcome der Patientinnen zu verbessern^{6,7}.

Kaiserschnitte pro 1000 Lebendgeburten

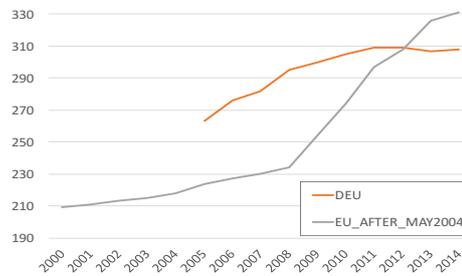


Abb4: Zunahme der Kaiserschnitte in Deutschland und EU⁸



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Literatur:

- (1) Larsen JV, Solomon MH. Pregnancy in a uterine scar sac- culus: an unusual cause of postabortal haemorrhage: a case report.
- (2) S Afr Med J 1978;53:142-3. Seow K-M, Huang L-W, Lin YH, Yan-Sheng Lin M, Tsai Y-L, Hwang J-L. Caesarean scar pregnancy: issues in management. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;23:247-53.
- (3) Seow KM, Huang LW, Lin YH et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 247 – 253.
- (4) Ash A, Smith A, Maxwell D. Caesarean scar pregnancy. BJOG 2007; 114: 253 –263.
- (5) Zhang XB, Zhong YC, Chi JC, Shen JL, Qiu XX, Xu JR, et al. Caesarean scar pregnancy: treatment with bilateral uterine artery chemoembolization combined with dilation and curettage. J Int Med Res 2012; 40 (5): 1919-30. Epub 05 December, 2012.
- (6) Hemminki E, Meriläinen J. Long-term effects of cesarean sections: ectopic pregnancies and placental problems. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1569-1574
- (7) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen (Stand 2010): Schwangerenbetreuung und Geburtseinleitung bei Zustand nach Kaiserschnitt. AWMF 015/021 (S1)
- (8) WHO. European Health for All database: Caesarean sections per 1000 live births. Eigene Darstellung.



Diagnostik, Therapie und Management von schweren Dysplasien in der Schwangerschaft

L. Brandi, A. Mondal, T. Fehm, M. Hampl

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf

Einführung

Bei der Erstuntersuchung in der Schwangerschaft wird bei 1-7% aller Schwangeren ein auffälliger zytologischer Abstrich diagnostiziert. Wir untersuchten betroffene Patientinnen aus unserer Dysplasieeinheit auf u.g. Kriterien, um das optimale Procedere für Schwangere mit pathologischer Zytologie festzulegen und die postpartalen Progressions- und Regressionsraten zu analysieren.

Methodik

Retrospektiv wurden 103 betroffene Patientinnen von 2010 bis 2015 hinsichtlich des zytologischen Befundes (Münchener Nomenklatur II und III), HPV-Status, Kolposkopie, Histologie, Geburtsmodus sowie der postpartalen Befunde untersucht.

Ergebnisse

Das mittlere Alter betrug 30,8 Jahre, das SS-Alter bei der Erstvorstellung 17,6 SSW. Vorstellig wurden Patientinnen mit PAP-Abstrichen der Gruppen IIID/IIID2 (41,75%), IVa/IVa-p (55,34%), IVb (0,97%) und V (0,97%), eine Patientin hatte direkt eine Biopsie. Bei 84 Patientinnen wurde kolposkopisch eine „major change lesion“ festgestellt, 51 erhielten präpartal eine Probiopsie. 41 Frauen hatten eine höhergradige Dysplasie (CIN 3 oder CIS), fünf eine CIN 1 oder 2, bei einer Patientin wurde ein Mikrokarzinom histologisch detektiert. 27 Patientinnen (26,21) erhielten eine Sectio, 76 Patientinnen (73,79 %) entbanden spontan. Bei 92 Frauen wurde in der postpartalen Kontrolle eine Biopsie entnommen, 62 Patientinnen (60,19%) wurden postpartal mittels LEEP, endozervikalem Nachresektat und Laservaporisation operiert.

Der postpartale Verlauf wurde anhand der prä- und postpartalen zytologischen und histologischen Ergebnisse beurteilt. Es kam bei 46 Patientinnen (44,66%) zu einer Regression, bei 53 Patientinnen (51,46%) persistierte der Befund und lediglich bei 4 Patientinnen kam es zu einer Progression (3,88%). Eine Patientin hat postpartal ein invasives Karzinom in der Konisation diagnostiziert bekommen.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass das empfohlene zurückhaltende Vorgehen hinsichtlich invasiver Eingriffe und die Prolongation der Schwangerschaft unter regelmäßigen Kontrollen (Kolposkopie, Zytologie und PE) gerechtfertigt ist, aber eine gute Aufklärung hinsichtlich einer möglichen verzögerten Diagnosestellung eines Karzinoms in der Schwangerschaft erfolgen muss.



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

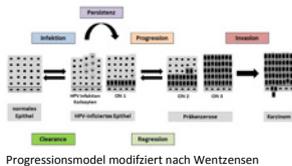
Diagnostik, Therapie und Management von schweren Dysplasien in der Schwangerschaft

Luisa Brandi

Dr. med. Anne Mondal, Univ.-Prof. Dr. med. Tanja Fehm, Prof. Dr. med. Monika Hampl

Einführung:

- 1-8% aller Schwangeren haben einen auffälligen Pap-Abstrich
- 0,2-0,4 % aller Schwangeren weisen eine CIN I-III auf
- 0,01-0,05 % aller Schwangeren haben ein Zervixkarzinom
- Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft → Kolposkopie
- Keine endozervikale Kürettage während der Schwangerschaft
- Keine operative Therapie während der Schwangerschaft



Empfehlungen der DGGG bei CIN 2+:

- invasives Karzinom muss ausgeschlossen werden
- Biopsie wenn möglich zwischen 16. und 20. SSW
- Kontrolluntersuchungen alle 8-12 Wochen
- Spontanpartus möglich bei ≤ CIN 3/CIS
- Kontrolle 6-8 Wochen postpartal



McIntyre-Seltman, K et al. Cervical Cancer Screening in Pregnancy *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008, 35 : 645-658
 Baldauf, J et al. Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy: a cohort study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995, 62(1), pp.31-36
 Wentzensen, N. et al. Early detection of cervical carcinomas: finding an overall approach. *Deutsches Arzteblatt International*, 2008, 105(37), pp.617-622.

Frauenklinik

PO 4.13



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

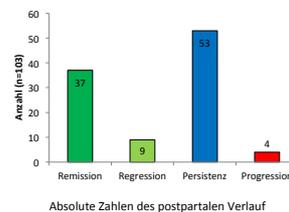
Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

Material/Methoden:

- Retrospektive Studie
- 103 schwangere Patientinnen mit einem auffälligen Pap-Abstrich (> IIID) von 2010 bis 2015 aus Dysplasiesprechstunde UFK Düsseldorf
- Erhobene Daten: zytologischer Befund (Münchener Nomenklatur II und III), HPV-Status, Kolposkopie, Histologie, Geburtsmodus sowie der postpartale Befunde
- Einschätzung in Regression (Rückbildung), Remission (Ausheilung), Persistenz (Fortbestehen) und Progression (Verschlechterung) des Befundes

Ergebnisse:

- 30,8 Jahre, SS-Alter bei der Erstvorstellung 17,6 SSW
- Eingeschlossen: 43 Patientinnen mit IIID/IIID2 (41,75%), 57 Patientinnen mit IVa/IVa-p (55,34%) je eine Patientin mit IVb (0,97%) und V (0,97%)
- HR-HPV positiv bei 100% präpartal, 77,32 % postpartal
- Geburtsmodus: Spontanpartus (n=72), I° Sectio (n=12), II° Sectio (n=13)



Frauenklinik

PO 4.13



213. Tagung der NWGGG

12. – 13. Mai 2017

Düsseldorf • Universitätsklinikum Düsseldorf

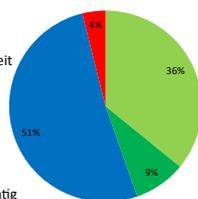
Ergebnisse:

- kein signifikanter Unterschied zwischen Spontangeburt und Sectio bzgl. Regressions-/Progressionsrate
- Eine Patientin hatte postpartal ein Karzinom im Konisat, drei Patientinnen hatten eine CIN 3 die klinisch nicht erwartet wurde (klinisch als Progress gewertet)

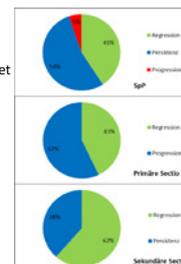
Schlussfolgerung:

- Wenn möglich Betreuung in einer Dysplasie-Sprechstunde/Einheit
- Ausschluss einer (Mikro-) Invasion (Kolposkopie/PE)
- PE möglichst in 16.-20. SSW planen
- Keine LEEP in der Schwangerschaft
- Spontanpartus anstreben (Ausnahme invasives CA)
- Postpartale Kontrolle (PE, Kolpo, Pap, HPV) nach 8 Wochen wichtig
- Gute Aufklärung und Beruhigung der Patientin

→ hohe Regressionsraten (Remission + Regression: **44,66 % !!!**)



Prozentuale Verteilung der postpartalen Verläufe



Korrelation von postpartalen Verlaufsraten und Geburtsmodus

Frauenklinik

PO 4.13

luisa.brandi@med.uni-duesseldorf.de

Musikbegleittherapie bei Sectio caesarea und ihre Auswirkungen auf Angst – Ergebnisse der Pilotstudie

C. Hagenbeck¹, N.K. Schaal², P. Balan¹, O.T. Wolf³, T. Fehm¹, P. Hepp⁴ – für die MAGIC-Studiengruppe

¹ Universitätsfrauenklinik, Heinrich Heine Universität Düsseldorf

² Institut für Experimentelle Psychologie, Heinrich Heine Universität Düsseldorf

³ Arbeitseinheit Kognitionspsychologie, Fakultät Psychologie; Ruhr Universität Bochum

⁴ Landesfrauenklinik am Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke

Einleitung:

Die angstmindernde Wirkung von Musikbegleittherapie bei medizinischen Eingriffen wurde in Studien nachgewiesen. Dieser Benefit scheint ideal im Rahmen eines Kaiserschnittes mit möglichen Auswirkungen auf Mutter und Kind, ist jedoch wissenschaftlich derzeit nicht untersucht. Die SAMBA-Studie („Sectio caesarea und die Auswirkungen von Musikbegleittherapie auf Anxiolyse“) untersucht anhand subjektiver und objektiver Angstparameter, das Angst- und Stresserleben von Schwangeren am Tag des Kaiserschnittes.

Methoden:

In der Pilotphase der offenen prospektiv randomisierten zweiarmigen Studie wurden 45 Frauen rekrutiert. Am Tag des Kaiserschnittes wurde zu drei Zeitpunkten (am Tag der OP bei stationärer Aufnahme, während der Hautnaht und zwei Stunden postoperativ) eine Speichelprobe zur Messung von Cortisol entnommen und jeweils ein Fragebogen zur Erfassung der Angst (State-Trait-Angstinventar) vorgelegt. Zudem wurden Herzfrequenz und Blutdruckmesswerte erhoben. In der Musikgruppe wählen Probandinnen aus 4 Musikgenres: Klassik, Jazz, Meditation oder Lounge. Die gespielte Musik hat 60 – 80 bpm und ist ohne Gesang.

Ergebnisse:

18 Frauen hörten Musik während des Kaiserschnittes, 27 keine Musik. In der Musikgruppe wurden signifikant niedrigere Herzfrequenzen gemessen ($p=0,048$). Ferner zeigt sich ein Trend zu niedrigeren Cortisol-Spiegeln ($p=0,061$). Die Auswertung der Fragebögen als subjektive Parameter zeigen zum bisherigen Zeitpunkt keine signifikanten Einfluss von Musik.

Schlussfolgerung:

Objektive Parameter der vorliegenden Pilotstudie zeigen, dass Musik zur Reduktion der Angst beitragen kann und legen eine Anwendung im geburtshilflichen Alltag nahe. Ob diese Ergebnisse bestätigt werden und ob subjektive Parameter beeinflusst werden können, sind zentrale Fragestellungen der auf der Pilotphase aufbauenden SAMBA-Studie.