



UniversitätsKlinikum Heidelberg

# NEWSLETTER

Universitäts-Frauenklinik

## Sehr geehrte, liebe Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

am Anfang jeder suffizienten Therapie, jeder Patientenbetreuung steht eine exakte und hochmoderne Diagnostik. Im Zeitalter immer minimal-invasiv werdender Eingriffe, immer spezifischer werdender Subtypisierung von Tumorentitäten sowie den Chancen früher fetal-chirurgischer Interventionen, um nur drei Beispiele aus dem gesamten gynäkologischen und geburtshilflichen Spektrum zu nennen, bildet diese Diagnostik die Grundlage einer zielgerichteten, effizienten und nebenwirkungsarmen, Patienten-zentrierten Therapie.

Erinnern wir uns an die aus dem heutigen Blickwinkel verstörenden radikalen Mastektomien der vergangenen Jahrzehnte, so ermöglicht uns die heutige moderne Diagnostik sogar die Diskussion über die Notwendigkeit der Sentinel-Node-Biopsie, was derzeit im Rahmen der INSEMA-Studie deutschlandweit untersucht wird. Das Brustzentrum der Frauenklinik ist eines dieser Studienzentren.

Ebenso wollen wir Ihnen in dieser Ausgabe des Newsletters einen Überblick über die Chancen und Grenzen der sonographischen Diagnostik im ersten Trimenon verschaffen, bilden sie doch die Grundlage jeder weiteren Betreuung sowie die Chance einer ggf. frühzeitigen Intervention.

Auch über neue diagnostische Überlegungen bzw. molekulare Subtypisierung des Endometriumkarzinoms wollen wir Sie informieren. Weiter finden Sie eine Zusammenfassung neuer Forschungsprojekte hinsichtlich der die weibliche Fertilität beeinflussender Gene der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen sowie eine Übersicht über Schwangerschaften im Zustand nach Mamma-Carcinom.

Eine suffiziente Diagnostik, Patienten-zentrierte Betreuung und Therapie ist nur gemeinsam möglich und so freue ich mich über die exzellente Zusammenarbeit und wünsche uns einen schönen Sommer,

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. C. Sohn

### Sonographische Fehlbildungsdiagnostik im ersten Trimenon– Möglichkeiten und Grenzen B. Schlehe, M. Elsässer

Eine zeitgemäße und umfassende Beratung jeder Schwangeren über pränataldiagnostische Möglichkeiten hat sich zu einer der anspruchsvollsten und zeit-intensivsten Aufgaben in der Schwangerenvorsorge entwickelt - soll doch die Schwangere in die Lage versetzt werden auf Grundlage ihres persönlichen Informationswunsches und Risikoprofils entscheiden zu können, welche der möglichen und empfohle-

nen Untersuchungen durchgeführt werden sollen.

Dank wachsender Expertise und technischer Möglichkeiten sind unter Berücksichtigung der natürlichen Entwicklung der Organsysteme im späten ersten Trimenon oft Untersuchungsprotokolle realisierbar, die dem Vorgehen in der 18.-22 SSW entsprechen. Die Sensitivität eines detaillierten Anatomiescan kann dabei im späten ersten Trimenon 38 % erreichen (47% im zweiten Trimenon) (1), für letale Fehlbildungen sogar 69%. Rossi und Prefumo (2) ermittelten in

08. Juni 2016

**AUSGABE III/2016**

### Inhalt/ Themen

- Sonographie  
1. Trimenon
- INSEMA-Studie
- Molekulare Subtypisierung des Endometriumkarzinoms
- Forschungsprojekte hinsichtlich die weibliche Fertilität beeinflussender Gene
- Schwangerschaft nach Mammakarzinom
- Termine

einem Review an knapp 80.000 low und high risk-Schwangerschaften eine Gesamtdetektionsrate von 51% für schwere fetale Fehlbildungen mit deutlicher Abhängigkeit vom Gestationsalter (45% in der 11. SSW bis 75% in der 14. SSW) und vom Organsystem.

Im späten ersten Trimenon können demnach Aussagen zu folgenden Fehlbildungen getroffen werden (1,2,3):

Sicher im ersten Trimenon diagnostizierbar: Anencephalus, alobäre Holoprosencephalie, Encephalocele, Bauchwanddefekte (Gastrochisis, Omphalocele, Limb Body Wall Komplex), Ektopia cordis

Häufig bereits im ersten Trimenon diagnostizierbar: Megazystis, Zwerchfellhernie, Polydaktylie, Spina bifida, Dandy Walker Malformation, schwere strukturelle Herzfehler, letale Skelettdysplasien, schwere Extremitätenfehlbildungen

Nicht oder sehr selten im ersten Trimenon diagnostizierbar: Corpus Callosum Agenesie, Duodenalatresie, echoreiche Malformationen der Lunge, Kleinhirnhypplasie, Nierenfehlbildungen, Klumpffuss

Zusätzlich zu ihrer Bedeutung für das Aneuploidierisiko müssen der Nachweis einer erweiterten Nackentransparenz (NT), ein abnormer Fluss im D. venosus, eine Trikuspidalinsuffizienz und eine singuläre Nabelschnurarterie als Warnhinweise für das Vorliegen von schweren Fehlbildungen, insbesondere Herzfehler, aber auch ZNS, Lunge, muskuloskeletale oder urogenitale Fehlbildungen (4,5) gewertet werden und eine eingehende Fehlbildungsdiagnostik mit Folgeuntersuchungen veranlasst werden (6,7).

Als Marker für eine offene Spina bifida, die naturgemäss kaum im ersten Trimenon diagnostizierbar ist, gelten Veränderungen der sogenannten intrakraniellen Translucency (IT), die der Weite des 4. Ventrikel im midsagittalen Schnitt bei der NT-Messung entspricht (8). Hier spiegeln sich bereits Kaudalverlagerungen des Hirnstammes im Sinne einer Arnold-Chiari II Malformation wider. Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass bei offener Spina bifida die IT vergleichsweise schmaler bis aufgehoben ist, die Cisterna magna ebenfalls verschmälert bis obliteriert ist, der Hirnstamm verlagert ist (9,10) und der BPD vermindert zu sein scheint (11).

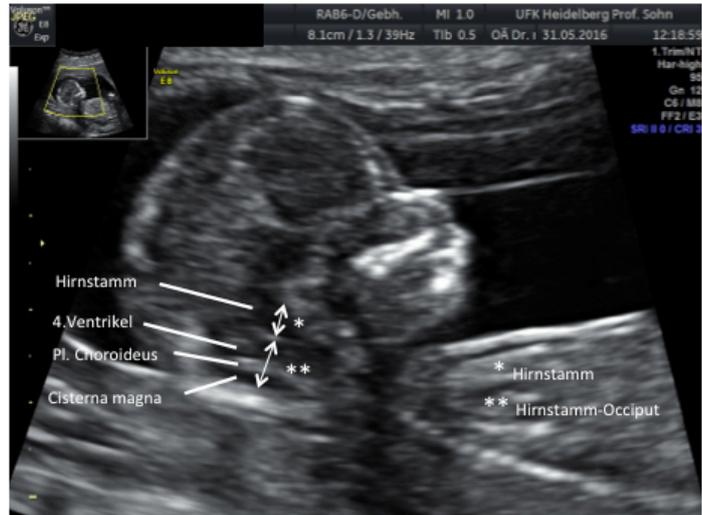


ABB.: Hintere Schädelgrube im Midsagittalen Schnitt bei einem unauffälligen Feten in der 14.SSW

Eine eingehende frühe sonographische Fehlbildungsdiagnostik kann demnach eine Vielzahl an Informationen zu einem frühen Schwangerschaftszeitpunkt erbringen, gleichzeitig müssen sich Untersucher und Schwangere gerade hier dem Risiko falsch positiver wie falsch negativer Befunde bewusst sein, sowie der erschwerten Einschätzung der Bedeutung und Prognose insbesondere bei langfristigen oder auch transienten Prozessen und der damit zusammenhängender Beunruhigung der Schwangeren.

Zusammenfassend sind wir der Meinung, dass angesichts des zunehmenden Einsatzes von NIPT in der Schwangerenvorsorge, die Bedeutung einer detaillierten Ultraschalldiagnostik keinesfalls geringer geworden ist, sondern vielmehr zugenommen hat, um diejenigen Schwangerschaften zu erkennen, die nicht oder kaum von der eingeschränkten Aussage einer NIPT profitieren, sondern denen eine breite zytogenetische Analyse mittels invasiver Verfahren angeboten werden muss.

Wir empfehlen eine risikoadaptierte Vorgehensweise im Rahmen des Ersttrimesterultraschalls mit früher Fehlbildungsdiagnostik und Echokardiographie für alle Schwangeren, die im individuellen Fall durch eine Messung der Nackentransparenz und der anderen sonografischen Parameter zur Risikoberechnung ergänzt werden kann. Dadurch soll eine an der individuellen Situation orientierte Beratung hinsichtlich der weiterführenden Diagnostik wie NIPT oder invasiver Diagnostik ermöglicht werden. Bei Schwangerschaften mit niedrigem Fehlbildungsrisiko bestünde dann bei unauffälligem sonographischem Frühbefund zunächst kein Vollständigkeitsanspruch des Untersu-

chungsgangs, sondern es würde eine kompletierende Fehlbildungsdiagnostik wie gewohnt um die 20. SSW erfolgen. Bei Schwangerschaften mit hohem Fehlbildungsrisiko (vorangegangene Fehlbildung, Mehrlingsschwangerschaft, maternale Erkrankung, maternale Medikamenteneinnahme, Adipositas) sollte dagegen eine frühe Komplettierung der Fehlbildungsdiagnostik bereits um die 15.-16.SSW angestrebt werden mit Wiederholung um die 20.SSW.

#### Literatur:

1. Saltvedt S, Almstrom H et al Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation: a randomized controlled trial in 39 572 pregnancies. *BJOG* 2006; 113:664-674.
2. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1160-1167.
3. Syngelaki A, Chelemen T, et al. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31; 90-102.
4. Khalil A, Nicolaidis KH. Fetal Heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18:251-260.
5. Martinez-Payo C, Cabezas E: Detection of single umbilical artery in the first trimester ultrasound: its value as a marker of fetal malformation. *BioMed Res Int* 2014; 2014:1-6.
6. Van Mieghem T, Hindryckx A et al. Early fetal anatomy screening: who, what, when and why? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27:143-150.
7. Nicolaidis KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183-196.
8. Chaoui R, Benoit B, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at 11-13 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 249-252
9. Chaoui R, Benoit B et al. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 722-726.
10. Chen FCG, Gerhardt J et al. Detection of Spina bifida by first trimester Screening – results of the prospective Multicenter Berlin IT-Study. *Ultraschall Med* 2015
11. Khalil A, Coates A et al. Biparietal diameter at 11-13 weeks' gestation in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 409-415.

Kontakt: [Bettina.Schlehe@med.uni-heidelberg.de](mailto:Bettina.Schlehe@med.uni-heidelberg.de)

#### [INSEMA-Studie - „Vergleich der axillären Sentinel-Lymphknotenbiopsie versus keiner Axilla-Operation bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom \(Stadium I und II\) und brusterhaltender Therapie: Eine prospektiv-randomisierte, operative Studie“](#)

A. von Au

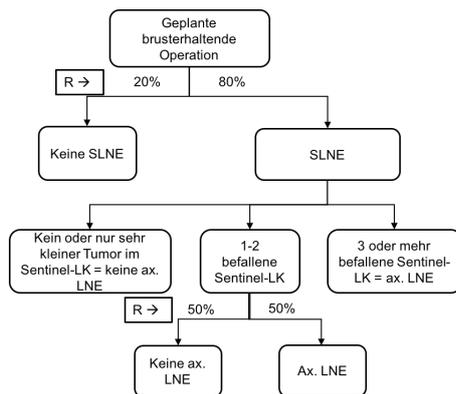
Im Dezember 2015 ist die erste prospektiv-randomisierte operative Mammakarzinomstudie in Deutschland gestartet: die INSEMA (Inter-group-Sentinel-Mamma) - Studie (Titel „Vergleich der axillären Sentinel-Lymphknotenbiopsie versus keiner Axilla-Operation bei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom (Stadium I und II) und brusterhaltender Therapie: Eine prospektiv-randomisierte, operative Studie“). Hierbei handelt es sich um eine operative Multicenter-Studie mit enger Einbindung der Strahlentherapie. Eines der Studienzentren ist die Universitätsfrauenklinik Heidelberg.

Ziel der Studie ist es zu überprüfen, ob der Verzicht auf Entfernung des Sentinellymphknotens onkologisch sicher ist und die operationsbedingte Morbidität senkt. Grundlage der Studie bilden die Arbeiten von Rudenstam (2006), Martelli (2012) und Veronesi (2005). Hier wurde jeweils gezeigt, dass der Verzicht auf eine axilläre Lymphonodektomie bei brusterhaltendem Vorgehen mit regulärem adjuvanten Therapiemanagement (Radiatio, ggf. endokrine Therapie etc) keinen Nachteil für das krankheitsfreie Überleben und die Gesamtmortalität hatte. Zudem ist die Morbidität nach Sentinellymphonodektomie nach aktueller Datenlage zwar niedriger als nach klassischer Axilla-dissektion, jedoch mit einer 5-7%igen Rate an Lymphödemen sowie einer 11%igen Rate an Armschmerzen bzw. -taubheitsgefühl nicht zu unterschätzen (Rao et al. 2013 im JAMA).

Eingeschlossen werden Patientinnen mit frühem Brustkrebs (Stadium I und II) und geplanter brusterhaltender Operation bei klinisch unauffälligen Lymphknoten (cN0). Die Rekrutierungsphase beträgt geplant 4 Jahre, gefolgt von einem Follow-up über mindestens 5 Jahre. Insgesamt ist die Auswertung von 6.740 Fällen geplant. Nach Einschluss in die Studie erfolgt die Randomisierung in entweder den Arm ohne Sentinellymphonodektomie (SLNE) (20%) oder den Standardarm mit SLNE (80%) (siehe Schaubild Studienablauf). Nach erfolgter SLNE erfolgt das weitere Vorgehen je nach histologischem Ergebnis: Die operative Therapie bezüglich der Lymphknoten ist abgeschlossen im Fall eines negativen Sentinels oder bei lediglich

vorhandener Mikrometastase. Bei 3 oder mehr positiven Sentinellymphknoten wird leitliniengerecht eine axilläre Lymphonodektomie angeschlossen. Im Fall von 1-2 positiven Lymphknoten erfolgt eine erneute Randomisierung zur Entscheidung, ob eine axilläre LNE angeschlossen wird (50%) oder nicht (50%).

Studienablauf:



LK=Lymphknoten; ax. LNE=axilläre Lymphonodektomie, SLNE= Sentinellymphonodektomie, R= Randomisierung

Gemäß INSEMA-Protokoll ist die postoperative Ganzbrustbestrahlung obligat - in der konventionellen Dosierung oder als Hypofraktionierung. Ein wichtiges sekundäres Studienziel der INSEMA-Studie ist die Erfassung der tatsächlich applizierten Strahlendosis in der ipsilateralen Axilla im Rahmen der Ganzbrustbestrahlung. Es werden durch die Teilnahme an der Studie keine zusätzlichen Untersuchungen oder Eingriffe notwendig. Die postoperative Therapie und Nachsorge erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien.

Kontakt: [Alexandra.vonAu@med.uni-heidelberg.de](mailto:Alexandra.vonAu@med.uni-heidelberg.de)

## Molekulare Subtypisierung des Endometriumkarzinoms: Erste Ansätze

S. Heublein

Mit einer jährlichen Inzidenz von 10930 Fällen stellt das Endometriumkarzinom (EnCA) das häufigste weibliche Genitalmalignom dar. Bezogen auf Deutschland liegt die relative 5-Jahresüberlebensrate bei etwa 80 %, was das EnCA als prognostisch günstige Entität kennzeichnet. Bei welchen Patientinnen jedoch aufgrund eines hohen Rezidivrisikos ein radikales operatives Vorgehen oder eine Systemtherapie notwendig ist, ist bislang hauptsächlich von Tumorstadium und histologischem Subtyp

abhängig. Diese beiden Kriterien werden maßgeblich zur Prädiktion der Tumoraggressivität sowie des Rezidiv-/Mortalitätsrisikos herangezogen. Weitere prognostisch interessante Charakteristika werden in dem 1983 publizierten Modell nach Bokham abgebildet, welches zwei übergeordnete Typen (Typ I, Typ II) des EnCAs definiert. Typ I Karzinome sind durch endometrioider Histologie, Hormonrezeptor (ER / PR) - Positivität und einen hohen Differenzierungsgrad gekennzeichnet. Betroffen sind vor allem Patientinnen, bei denen die ‚klassischen‘ Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Dyslipidämie, metabolisches Syndrom etc.) vorliegen. Unter dem Begriff Typ II Karzinom dahingegen werden solche Fälle mit nicht-endometrioider Histologie, niedrigem Differenzierungsgrad, fehlender Hormonrezeptorexpression, TP53-Mutation oder Aneuploidie zusammengefasst. Die oben beschriebenen Risikofaktoren können bei Patientinnen mit Typ II Karzinom nur selten gefunden werden. Frauen mit einem Typ I Karzinom haben eine deutlich bessere Prognose als solche, bei denen ein Typ II Karzinom vorliegt (5-Jahres-Gesamtüberlebensrate: 85 % (Typ I) vs. 5 % (Typ II)).

Das Bokham-Modell gilt jedoch als relativ grobmaschig und wenig exakt. Auch ist beispielsweise nicht definiert, wie niedrig-differenzierte endometrioider EnCAs zu klassifizieren sind. In den letzten Jahren wurden daher verschiedene Ansätze verfolgt, um das Endometriumkarzinom molekular zu subtypisieren - vor allem um zukünftig hierüber solche Patientinnen mit einem hohen Rezidiv-/Mortalitätsrisiko zu identifizieren und entsprechend behandeln zu können. Das Cancer Genome Research Network hat eine molekulare Subklassifikation ausgearbeitet und schlägt eine Einteilung des EnCAs in vier Gruppen vor:

1. POLE mutierte, insgesamt ultramutierte EnCAs

POLE kodiert für eine Reparatur-DNA-Polymerase. Bei ca. 7 % der EnCAs finden sich Mutationen in POLE, die zu einer starken Akkumulation von somatischen Mutationen. Obwohl diese Tumoren zu einem relevanten Anteil niedrig-differenzierte endometrioider Karzinome sind und sogar in 35 % eine Mutation in TP53 tragen, haben diese Patientinnen gegenüber den übrigen drei Gruppen eine exzellente Prognose.

2. mikrosatelliten-instabile, insgesamt hypermutierte EnCAs

In ca. 40 % der EnCAs liegen entweder Keimbahn- oder somatische (z.B. beim Lynch-Syndrom) Mutationen in Mismatch-Reparatur-

(MMR) Genen vor. Gerade kurze repetitive DNA Abschnitte (sogenannte Mikrosatelliten) können bei der Zellteilung nicht mehr korrekt amplifiziert werden und unterscheiden sich dann in Bezug auf ihre Länge. Diese unterschiedlich langen („instabilen“) repetitiven Einheiten gelten somit als Indikatoren für eine Mutation in MMR-Genen, die auch in verschiedenen anderen DNA Bereichen zu einer Ansammlung von Mutationen führt. Patientinnen aus dieser Gruppe haben wie Patientinnen aus Gruppe 3 eine intermediäre Prognose in Bezug auf ihr progressions-freies-Überleben.

3. mikrosatelliten-stabile EnCAs mit niedriger Kopienzahlvariation

Diese Gruppe der mikrosatelliten-stabilen EnCAs ist durch eine niedrige Mutationsrate sowie eine niedrige Rate an Kopienzahlvariation charakterisiert. Wie Patientinnen aus Gruppe 2 haben diese Fälle eine intermediäre Prognose.

4. mikrosatelliten-stabile EnCAs mit hoher Kopienzahlvariation

Tumoren dieser Gruppe unterscheiden sich molekular zu denen aus Gruppe 3 hinsichtlich ihrer Kopienzahlvariation. Häufig liegt eine Mutation in TP53 vor. Auch generell entspricht das genetische Profil dieser Karzinome relativ gut auch dem von tripel-negativen Mammakarzinomen oder niedrig-differenzierten Ovarialkarzinomen.

Neben der oben dargestellten Klassifikation existieren weitere Ansatzpunkte (z.B. die Bestimmung von L1CAM), um eine molekular-geprägte Subtypisierung des EnCA durchzuführen. Inwiefern sich diese in die klinische Routine überführen lassen ist Gegenstand laufender Studien. Da bei vielen anderen Entitäten molekulare prädiktive und prognostische Marker bereits Einzug in die Routineversorgung gehalten haben, bleibt zu erwarten, dass dies auch im Falle des EnCAs eine vielversprechende Neuerung werden könnte.

#### Literatur:

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet* 387: 1094-1108. Cancer Genome Atlas Research Network.
2. Kandoth C, Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67-73.

Kontakt: [Sabine.Heublein@med.uni-heidelberg.de](mailto:Sabine.Heublein@med.uni-heidelberg.de)

#### Gene, welche die weibliche Fertilität beeinflussen - Aktuelle Forschungsprojekte aus der Sektion für Reproduktionsgenetik der Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen

*N. Malliou-Becher, J. Rehnitz*

Eine Vielzahl von Genen beeinflusst direkt oder indirekt die Fertilität sowohl bei der Frau als auch beim Mann. In der Sektion für Reproduktionsgenetik werden u.a. weibliche Kandidatengenen, welche bei der Entstehung des „Premature Ovarian Failure“ (POF)-Syndroms, bei Follikelreifungsstörungen und bei eingeschränkter ovariellen Reserve eine Rolle spielen, molekulargenetisch analysiert.

Bei der vorzeitigen/prämaturnen Ovarialinsuffizienz (engl. premature ovarian failure) handelt es sich um einen hypergonadotropen Hypogonadismus mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe. Betroffen sind 1% der Frauen vor dem 40. Lebensjahr. Für die Entwicklung eines „POF-Syndroms werden u.a. genetische Faktoren als mitverantwortlich eingeschätzt. Bei mehreren Hunderten Patientinnen werden seit über 10 Jahren in der Sektion für Reproduktionsgenetik der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen Kandidatengenen untersucht. Ziel ist die genetische Ursachen, die zur Ätiologie des POF-Syndroms beitragen, zu entschlüsseln. Eingesetzt wird dabei die Genexpressionsdiagnostik an Leukozyten und ovariellen Gewebe mittels qPCR.

Ein neues von der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ gefördertes Projekt untersucht Kandidatengene, welche bei der Follikelreifung und ovariellen Reserve eine Rolle spielen. Es wird evaluiert, ob es eine Korrelation zwischen unterschiedlichen Genexpressionen, der ovariellen Reserve und der ovariellen Stimulierbarkeit gibt. Dabei werden Genexpressionanalysen in Leukozyten, Granulosazellen und Cumuluszellen bei Frauen im IVF/ICSI Programm durchgeführt.

Durch diese Studien können klinisch relevante Rückschlüsse über die Ursachen der weiblichen Infertilität gezogen werden. Mit der Entwicklung neuer prognostischer Marker könnten die Erfolgsaussichten einer Kinderwunschbehandlung präziser eingeschätzt und somit die individuelle Therapiekonstellation verbessert werden.

#### Literatur:

1. Schuettler J, Peng Z, Zimmer J, Sinn P, von Hagens C, Strowitzki T, Vogt PH. Variable expression of the Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1) gene in patients with premature ovarian failure syndrome is not

- dependent on number of (CGG)*n* triplets in exon 1. *Hum Reprod.* 2011 May; 26(5):1241-51
2. Corre T, Schuettler J, Bione S, Marozzi A, Persani L, Rossetti R, Torricelli F, Giotti I, Vogt P, Toniolo D. A large-scale association study to assess the impact of known variants of the human INHA gene on premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2009 Aug;24(8):2023-8.
  3. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/POF-Syndrom.814.0.html?&L=0>
  4. <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Einleitung.807.0.html?&L=0>

Kontakt: [julia.rehnitz@med.uni-heidelberg.de](mailto:julia.rehnitz@med.uni-heidelberg.de)

## **Schwangerschaft nach Mammakarzinom**

L. Matthies

Während die Prognose des Mammakarzinoms immer besser wird, wächst der Anteil an Betroffenen im reproduktiven Alter. So sind 15-25% der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose prämenopausal und 7% jünger als 40 Jahre. Gleichzeitig verlagert sich die Familienplanung immer weiter in die späten 30er und frühen 40er, weshalb das Thema Kinderwunsch für die Lebensqualität nach Mammakarzinom immer wichtiger wird. So besteht laut einer Umfrage von Partridge et al. bei 50% der Mammakarzinom-Patientinnen unter 40 Jahren Kinderwunsch [1].

Die Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet bei dieser Patientinnengruppe neben operativer meist auch eine Chemo- und endokrine Therapie über 5-10 Jahre [2]. Grundsätzlich sollte im Rahmen der Therapieplanung das Thema Familienplanung aktiv angesprochen werden, zumal dies häufig von den Patientinnen selbst angesichts der Diagnose „Brustkrebs“ hinten angestellt wird. Erstrebenswert wäre, dass jeder jungen Patientin vor Beginn einer gonadotoxischen Chemotherapie ein Beratungsgespräch an einem hierauf spezialisierten Kinderwunschzentrum empfohlen wird (Informationen hierzu über Fertiprotekt.com).

Chemotherapeutika können abhängig von Substanz, Dosierung und Dauer der Therapie eine toxische Wirkung auf die Gonaden entfalten. Bei anthrazyklinbasierten Regimes kommt es in 29-93% zu chemotherapie-induzierter Amenorrhoe (CIA), das größte gonadotoxische Potenzial haben Alkylantien. Die CIA ist prinzipiell reversibel, in diesem Fall ist auch eine spontane Konzeption möglich. Das Wiederauftreten der Periode korreliert stark mit dem Alter der Patientin (15-50% der Pat. < 40 Jahre, 10% bei Pat. > 40 Jahre) [1]. Für Her2-gerichtete Substanzen wurde bisher keine Gonadotoxizität gezeigt.

Im Alltag häufig gestellte Fragen von Ratsuchenden beziehen sich auf die onkologische Sicherheit, Auswirkungen der Therapie auf den Feten sowie das Timing einer gewünschten Schwangerschaft.

Auswirkungen einer Schwangerschaft auf die Prognose

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass eine Schwangerschaft durch die hormonellen Veränderungen einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose des Mammakarzinoms hat. Aufgrund dieser Unsicherheit wurde ehemaligen Patientinnen eher von einer Schwangerschaft abgeraten und häufig wurden Interruptiones durchgeführt[1]. Wie in den Übersichtsarbeiten von de Pedro und Kasum et al. dargestellt, konnten mehrere Studien zum Thema unterdessen zeigen, dass eine Schwangerschaft das Outcome in Hinblick auf OAS, und distante Metastasierung nicht beeinträchtigt. Dies scheint auch für Frauen mit hormonrezeptorpositivem Mammakarzinom zu gelten [3, 4]. Einschränkung muss hier jedoch auf einen möglichen „healthy mother effect“ als Bias hingewiesen, da sich eher Frauen mit günstiger Prognose für eine Schwangerschaft entscheiden [1].

Auswirkungen der Therapie auf die Schwangerschaft

Nach Chemotherapie scheint kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen zu bestehen, allerdings wurden erhöhte Abortraten bis zu 29% und erhöhte Frühgeburtlichkeit beschrieben[1, 2]. Ob dies der Chemotherapie oder dem oftmals höheren maternalen Alter zugeschrieben werden kann, ist jedoch unklar. Prinzipiell wird ein „Sicherheitsabstand“ nach einer Chemotherapie von ca. 6 Monaten empfohlen. Für Tamoxifen sind fetale kraniofasziale und genitale Fehlbildungen beschrieben worden, hier wird ein Mindestabstand von 3 Monaten nach Absetzen der Therapie empfohlen [5].

Timing der Schwangerschaft  
Bezüglich des Timings einer Schwangerschaft gibt es keine Studien, die allgemeingültige Aussagen zuließen, gerade auch die Frage nach einer vorzeitigen Beendigung bzw. Pausieren einer endokrinen Therapie muss mit der Patientin individuell besprochen werden. Prinzipiell scheint es aufgrund des erhöhten Rezidivrisikos sinnvoll, mit der Umsetzung des Kinderwunsches mindestens zwei Jahre nach Erkrankung zu warten, allerdings muss hier das voranschreitende Alter der Patientin berücksichtigt werden. Vor diesem Hintergrund scheint das von de Pedro et al. vorgeschlagene „präkonzeptionelle Check-up“, bestehend aus Mammographie und Mammasonographie sowie

Echokardiographie nach anthrazyklinhaltiger Chemotherapie, sinnvoll [1].

Auf Basis der aktuellen Datenlage können Patientinnen mit Kinderwunsch zu einer Schwangerschaft ermutigt werden. Allerdings bleibt die onkologische Beratung aufgrund der prognostischen Heterogenität der Erkrankung sowie der mangelhaften Studienlage ein höchst individuelles Unterfangen und kann nur in engem Austausch mit der Patientin erfolgen. Treffend wird dies in der aktuellen AWMF-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms formuliert: „Die Entscheidung für oder gegen die Realisierung des Kinderwunschs nach Abschluss der Primärtherapie eines Mammakarzinoms sollte persönlichen Überlegungen der Lebensführungen und weniger vagen medizinischen Hypothesen folgen“ [6].

Kontakt: [Lina.Matthies@med.uni-heidelberg.de](mailto:Lina.Matthies@med.uni-heidelberg.de)

#### Literatur:

12. de Pedro, M., B. Otero, and B. Martin, *Fertility preservation and breast cancer: a review. Ecancermedicalscience*, 2015. 9: p. 503.
13. Kasum, M., et al., *Fertility after breast cancer treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014. 173: p. 13-8.
14. Azim, H.A., Jr., et al., *Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol*, 2013. 31(1): p. 73-9.
15. Azim, H.A., Jr., et al., *Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer*, 2011. 47(1): p. 74-83.
16. Barthelmes, L. and C.A. Gateley, *Tamoxifen and pregnancy. Breast*, 2004. 13(6): p. 446-51.
17. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3- Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/03-2-045OL\\_J\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/03-2-045OL_J_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf).*

#### TERMINE 2016

##### *Schwangeren-Informationsabend*

Jeden 2. und 4. Montag im Monat  
Hörsaal der Universitäts-Frauenklinik  
Beginn 18:30 Uhr

##### *Mittwochabendfortbildungen*

##### *Fetal Board*

Teilnahme ohne Anmeldung möglich  
jeweils 17:00 Uhr bis ca. 19:00 Uhr  
22.06.2016  
21.09.2016  
16.11.2016

##### *Hands-on-Kurs am Schwein (offene Chirurgie)*

Anmeldung erforderlich  
22.06.2016  
05.10.2016  
30.11.2016

##### *Laparoskopie am Schwein*

Anmeldung erforderlich  
29.06.2016  
16.11.2016

##### *Ultraschall-Kurs Geburtshilfe*

Anmeldung erforderlich

##### *Doppler-Sonographie (Geburtshilfe):*

05.11.-06.11.2016 Abschlusskurs

##### *Fehlbildungs-Ultraschall*

15.10. - 16.10.2016

##### *Ultraschall-Kurs Mamma*

Anmeldung erforderlich  
12.11. - 13.11.2016 Abschlusskurs

##### *Bibliotheksabende*

Die genauen Termine werden Ihnen noch mitgeteilt

#### Ansprechpartner für den Newsletter:

Sollten Sie Themenwünsche oder Anregungen für unseren Newsletter haben können Sie sich jederzeit an folgende Personen wenden:

PD Dr. med. Joachim Rom

E-Mail: [joachim.rom@med.uni-heidelberg.de](mailto:joachim.rom@med.uni-heidelberg.de)

Dr. med. Anne Doster

E-Mail: [anne.doster@med.uni-heidelberg.de](mailto:anne.doster@med.uni-heidelberg.de)