



UniversitätsKlinikum Heidelberg

NEWSLETTER

Universitäts-Frauenklinik

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

Patientinnen im Zustand nach Bestrahlung im Thoraxbereich im Kindes- und jungen Erwachsenenalter haben ein 12-14-mal höheres Risiko im Alter zwischen 25 und 40 Jahren an Brustkrebs zu erkranken. Eine intensivierete Früherkennung ist hier von höchster Wichtigkeit. Das bereits initiierte Programm am Brustzentrum der Frauenklinik wollen wir Ihnen nachfolgend vorstellen.

Mit der Zulassung von Pertuzumab, einem rekombinanten monoklonalen Antikörper, der spezifisch an der Dimerisierungsdomäne von HER2 binden kann, in der neoadjuvanten Therapie des HER2-positiven Mamma-Carcinoms steht eine neue effektive Wirksubstanz zur Verfügung. Maßgeblich im Rahmen der TRYPHAENA-Studie an dieser Zulassung beteiligt, wollen wir Sie über den genauen Einsatz und Wirkmechanismus informieren.

Ebenso finden Sie neuste Erkenntnisse bezüglich zirkulierender Tumorzellen, operative Alternativen zur radikalen Vulvektomie sowie eine Übersicht über angeborene Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und Möglichkeiten der therapeutischen Intervention in dieser Ausgabe unseres Newsletters.

Zudem nachfolgend die Termine der Fortbildungs- und Informationsveranstaltungen unserer Klinik.

Wir freuen uns über den regen gemeinsamen Austausch,

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. C. Sohn

Intensivierte Früherkennung für Patientinnen mit Bestrahlung im Thoraxbereich im Kindesalter und jungen Erwachsenenalter.

C. Gomez, S. Schott

Im Newsletter 8/2012 berichten wir erstmals über die Möglichkeit einer intensivierten Brustkrebsfrüherkennung für Frauen, die im Alter von 9-18 Jahren zum Beispiel zur Therapie eines Hodgkin-Lymphoms eine Strahlentherapie mit > 18 Gy im Thoraxbereich erhalten hatten. Studien hatten gezeigt, dass diese Frauen ein 12-14-mal höheres Risiko aufwiesen im Alter zwischen 25 und 40 Jahren an Brustkrebs zu erkranken (Antony J Swerdlow et al., JCO Aug 1, 2012:2745-2752). Es wird angenommen, dass die Ursache für dieses erhöhte Risiko die Bestrahlung im Hals- und

Mediastinalbereich im Kindes- und Jugendalter ist.

Seit 2012 wurden in unserer Klinik über 40 Frauen mit Hodgkin-Lymphom, die zwischen dem 9-18 Lebensjahr erkrankt und im Thoraxbereich bestrahlt worden waren, in dieses Hochrisikoprogramm aufgenommen. Sie erhalten ab dem 25. Lebensjahr alle 6 Monaten eine klinische und sonographische Untersuchung, jährlich ein MRT-Mamma und ab dem 40 alle zwei Jahre eine Mammographie.

Jüngste Studien untermauern die Wichtigkeit dieser intensivierten Früherkennung. Die aktuelle Auswertung des Forschungsprojektes „Hodgkin-Disease: Spätfolgen“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie zeigt, dass in ihrer Kindheit oder Jugend im Mediastinalbereich bestrahlte Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung ein 17-fach erhöhtes Risiko haben, an Brustkrebs zu er-

16. Oktober 2015

AUSGABE IV/2015

Inhalt/ Themen

- Intensivierte Früherkennung im Z.n. Bestrahlung im Thoraxbereich im Kindes- und jungen Erwachsenenalter
- Zulassung von Pertuzumab in der Neoadjuvanz
- Operative Alternativen zur radikalen Vulvektomie
- Update Dissemi-nierte TZT beim Mammakarzinom
- Angeborenen Fehlbildungen der ableitenden Harnwege
- Termine

kranken und ein fast 30-fach erhöhtes Risiko an Schilddrüsenkrebs zu erkranken (Standardized incidence ratio SIR 17,2; CI 95% 14,3 bis 25,7 bzw. 29,9; CI 95% 19,2 bis 120,3) als die altersgleiche Normalbevölkerung. Die untersuchten Frauen waren zum Zeitpunkt der Auswertung zwischen 10 und 44 Jahren alt (Dörffel W et al. Dtsch Ärzteblatt Int 2015; 112(18):320).

In der aktuellen Auswertung der US-amerikanischen Verlaufsstudie „Childhood cancer survivor study“ (CCSS) zeigt sich, dass auch nach dem 40. Lebensjahr, das Risiko an einem Brustkrebs zu erkranken bei Patienten, die im Kindes- oder Jugendalter aufgrund einer malignen Erkrankung bestrahlt wurden, im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht ist. Für Frauen über 40 Jahren besteht immer noch ein über 5-fach erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken (SIR 5,5; 95% CI, 4,5 bis 7,7). Auch das Risiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, ist fast doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung (SIR 1,9; 95% CI, 1,0 bis 3,5) (Turcotte LM et al., Published Ahead of Print on August 10, 2015 as 10.1200/JCO.2015.60.9487).

Die neusten Studien bestätigen die Wichtigkeit der intensivierten Brustkrebs-Früherkennung für Frauen, die im Kindes- und Jugendalter im Thoraxbereich bestrahlt wurden. Auch eine regelmäßige Untersuchung der Schilddrüse kann diesen Frauen empfohlen werden.

Für die Aufnahme in das Hochrisikoprogramm zur Früherkennung von Brustkrebs ist eine Vorstellung in der Hochrisiko-Beratung der Universitätsfrauenklinik notwendig. Wünscht die betroffene Frau eine intensiviertere Früherkennung im Rahmen des Hochrisikoprogramms, wird eine individuelle Kostenübernahme bei der Krankenkasse beantragt. Ein Termin zur Erstvorstellung am Brustzentrum Heidelberg kann unter 06221-56-7995 oder via email unter Brust.Zentrum@med.uni-heidelberg.de ausgemacht werden. Für die erste Beratung benötigen wir folgende Unterlagen:

1. Den Überweisungsschein
2. Name und Anschrift der Krankenkasse, sowie die Versichertenkarte
3. Den aktuellsten Untersuchungsbericht /Nachsorgebericht der früheren Krebserkrankung mit Angaben zur stattgehabten Bestrahlung oder den epikritischen Bericht über die Hodgkin-Erkrankung und ihre Behandlung.
4. Bilder alle bisher durchgeführten

Untersuchungen der Brust (Mammographien und MRT Untersuchungen)

Kontakt:

Christina.Gomez@med.uni-heidelberg.de

Sarah.Schott@med.uni-heidelberg.de

Zulassung von Pertuzumab für die neoadjuvante Therapie des Her2-positiven Mammakarzinoms

L. Mayer, J. Seiberth, A. Schneeweiss

15-20% der Mammakarzinome exprimieren HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) und gehen unbehandelt mit einer schlechten Prognose einher. Die Anwendung von Trastuzumab, einem an HER2 bindenden monoklonalen Antikörper, in Kombination mit Chemotherapie hat das Gesamtüberleben der betroffenen Patientinnen signifikant verbessert. Pertuzumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an der Dimerisierungsdomäne von HER2 bindet und die Dimerisierung von HER2 mit sich selbst und anderen HER-Rezeptoren verhindert. Dies kann die Hemmung der intrazellulären Signalübertragung von Trastuzumab komplettieren und in der Folge zelluläres Wachstum stoppen bzw. Apoptose einleiten.

Bisher war Pertuzumab (in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie) auf Grundlage der CLEOPATRA-Studie beim HER2-positiven metastasierten oder lokal rezidivierten, nicht resezierbaren Mammakarzinom zugelassen. Im Juli 2015 wurde die duale Antikörperblockade in Kombination mit Chemotherapie auf Grundlage der Daten der NEOSPHERE und TRYPHAENA-Studie durch die Europäische Arzneimittel-Agentur auch für die neoadjuvante Therapie zugelassen.

In der randomisierten Phase-II-Studie NEOSPHERE erreichten Patientinnen mit HER2-positivem, lokal fortgeschrittenem, inflammatorischem oder frühem Mammakarzinom signifikant häufiger eine pathologische Komplettremission, wenn sie Pertuzumab zusätzlich zu Trastuzumab plus Docetaxel erhielten (45,8% vs. 29%, p=0.0141). Gleichzeitig sprechen die Resultate der TRYPHAENA-Studie (randomisierten Phase-II-Studie) für die kardiale Sicherheit der Therapie: die Inzidenz linksventrikulärer Dysfunktion war in allen Studienarmen vergleichbar niedrig (symptomatische linksventrikuläre Dysfunktion in 2 von 225 randomisierten Patientin und Reduktion der LVEF <50% bei 11 von 225 Patienten).

Ausschlaggebend für die (vorläufige) Zulassung war die signifikant häufigere Rate an pathologischen Komplettremissionen. Ob sich dies auch in dem eigentlichen Endpunkt einem signifikant längeren Überleben widerspiegelt ist aktuell Gegenstand der APHINITY-Studie. Die APHINITY-Studie ist eine Phase-III-Studie zum Vergleich von Trastuzumab, Pertuzumab und Chemotherapie mit Trastuzumab und Chemotherapie in der adjuvanten Behandlung. Da die Auswertung einer adjuvanten Studie erst nach dem Eintreten einer bestimmten Anzahl an Rezidiven möglich ist, werden die ersten Studienergebnisse im nächsten Jahr erwartet. Davon wird auch die endgültige Zulassung von Pertuzumab in der neoadjuvanten Situation abhängig sein.

Literatur:

1. *The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine.* (Ross JS et al., *Oncologist* 2009; 14: 320-68)
2. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2* (Slamon DJ et al, *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92)
3. *Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex* (Franklin MC et al., *Cancer Cell* 2009; 15: 429-40)

Kontakt:

Luisa.Mayer@med.uni-heidelberg.de

Julia.Seiberth@med.uni-heidelberg.de

Operative Alternativen zur radikalen Vulvektomie A. Freis

Das Vulvakarzinom ist mit einer Gesamtinzidenz von 2,5/100000 Frauen/Jahr (Hampf, 2010; Thauer 2011) das vierthäufigste Genital-Karzinom der Frau. In den letzten Jahren zeigte sich eine Zunahme der Inzidenz, allen voran bei jüngeren Frauen (Hampf 2010), so dass sich hier neue Entwicklungen in der Epidemiologie und nachfolgend auch neue Risikogruppen ergeben, die eine besondere Achtsamkeit bei der Erkennung in der Diagnostik fordern. Dadurch werden auch neue Anforderungen an die Therapie und das Follow-up gestellt: Die Radikalität chirurgischer Interventionen sollte zur Aufrechterhaltung der Sexualität und zur Beibehaltung eines möglichst positiven body-images unter Gewährleistung einer langfristigen Sicherheit so gering wie möglich gehalten werden.

Um die Nebenwirkungen weiter zu dezimieren, berichteten Höckel et al, 2010, über den Ansatz

der „Vulvar field resection“ (VFR), basierend auf der ontogenetischen Anatomie, die bestimmte morphologische Einheiten definiert. Dieses neue innovative OP-Verfahren bieten wir an der Universitäts-Frauenklinik ebenfalls an.

Eine morphologische Einheit ist ein differenzierter Gewebekblock von verschiedenen Vorläufergeweben, sogenannten Primordia, den frühestmöglich wahrnehmbaren Gewebekomplexen im Embryo mit einer definitiven morphologischen Bestimmung (Höckel et al, 2010). Die Theorie besagt, dass sich maligne Tumoren relativ lange in Ihrem, aus der embryogenetischen Entwicklung resultierendem, Kompartiment bleiben. Die Grenzen zwischen den einzelnen Kompartimenten wirken tumorsuppressiv und ein Wechsel zwischen den Kompartimenten ist nur durch eine phänotypische Änderung der Tumorzellen möglich, die erst spät in der Tumorgenese stattfindet. Lokalrezidive sind als übrig gebliebene Tumorzellen im entsprechenden Kompartiment zu verstehen.

Diesem Ansatz folgt eine neue Entwicklung bezüglich der Resektionsgrenzen: nicht-lymphatisches Gewebe aus den unmittelbar angrenzenden Kompartimenten kann erhalten bleiben, nur noch der Resektionsrand im befallenen Kompartiment muss eingehalten werden (Höckel et al, 2010).

Bezüglich der Rezidive unterschieden die Autoren zwei verschiedene Subentitäten: Lokalrezidive im Bereich der Primärlokalisation, die auch nach der Compartmenttheorie Lokalrezidive vom Primärkarzinom darstellten, und lokale Rezidive außerhalb des ursprünglich behandelten Kompartiments. Bei dieser Form handelte es sich um ein Sekundärkarzinom, das unabhängig vom Primärkarzinom entstand. Das Sekundärkarzinom trat später auf und hatte eine bessere Prognose als das Lokalrezidiv im Kompartiment des Primärkarzinoms (Höckel et al, 2010).

Die Studienpopulation betrug 38 Patientinnen, die mit der VFR-Methode operiert wurden. Bei 33 Patientinnen wurden bilateral die inguinalen Lymphknoten entfernt, bei einer Patientin ipsilateral, bei vier Patientinnen wurde keine Lymphonodektomie durchgeführt.

Der Median des Follow-up lag bei 19 Monaten (3-50 Monate), 3 Patientinnen starben. Keine der Patientinnen entwickelte während des Beobachtungszeitraumes ein Lokalrezidiv. Für das gesamte Kollektiv lag das 95-Prozent-Konfidenzintervall bei 0-9 Prozent und für die 15 Patientinnen, die einen Sicherheitsabstand von weniger als acht Millimeter aufwiesen, bei

0-22 Prozent. 87 Prozent der Patientinnen nach VFR gaben keine Störung des Körperbildes an.

Die ventralen 25 Prozent des Anus wurden bei 11 Patientinnen reseziert, eine entwickelte postoperativ eine Obstipation. Die häufigste postoperative Komplikation waren Miktionsbeschwerden, zehn Patientinnen bemerkten eine Inkontinenz, eine Patientin Pollakisurie und eine Patientin eine spray-artige Miktion. Alle fünf Patientinnen, bei denen die distale Urethra reseziert werden musste, entwickelten eine Dranginkontinenz. 76 Prozent der Patientinnen gaben keinen Einfluss der Therapie auf das Sexuelleben an.

Die Schwächen der Studie waren die niedrige Anzahl an Patientinnen, das kurze Follow-up, die fehlenden Multizentrität und fehlende statistische Signifikanz.

Literatur:

1. *Hampf M (2010): Junge Frauen erkranken immer häufiger. AP Gynäkologie*
2. *Hampf M, Deckers-Figiel S, Hampf JA, Rein D and Bender HG (2008): New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. Gynecologic Oncology 109: 340–345*
3. *Höckel M, Schmidt K, Bornmann K, Horn LC and Dornhöfer N (2010): Vulvar field resection: Novel approach to the surgical treatment of vulvar cancer based on ontogenetic anatomy. Gynecologic Oncology 119 (2010) 106–113*
4. *Thauer HM (2011): Das Vulvakarzinom im Fokus jährlicher Krebsfrüherkennungsuntersuchung. Frauenarzt 52: 548-552*

Kontakt:

Alexander.Freis@med.uni-heidelberg.de

Update Disseminierte Tumorzellen beim Mammakarzinom: Zirkulierende Tumorzellen (ZTZ) und disseminierte Tumorzellen (DTZ) im Knochenmark: Bedeutung in der adjuvanten und der metastasierten Situation

M. Wallwiener, Ch. Domschke, S. Stevanovic, F. Schütz, A. Schneeweiss

Synopsis

Die kontinuierliche Streuung von isolierten Tumorzellen (ITZ) in die Blutbahn von Patientinnen mit Mammakarzinom verwandelt den regionalen Befund bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in eine potenziell systemische Erkrankung. Die meisten dieser Zellen werden vom Immunsystem oder durch mechanische Scherkräfte des Blutes eliminiert. Die persistierende Subpopulation in Form von zirkulieren-

den Tumorzellen (ZTZ) gilt wiederum als Surrogat der minimalen Tumorresterkrankung („minimal residual disease“, MRD).

Tumorzeldissemination beim metastasierten Mammakarzinom

ZTZ in der metastasierten Situation

Die metastasierte Situation des Mammakarzinoms gilt bis auf wenige Ausnahmen (wie z. B. ein isolierter, operabler Metastasenbefund bei Erstdiagnose) nach wie vor als nicht kurativ behandelbar. Therapieziel ist hier die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und die Reduktion der Symptome. Die individualisierte Therapiewahl orientiert sich möglichst am Phänotyp der Metastase, wobei im Vorfeld die Biopsie anzustreben ist. Eine häufige Diskrepanz der Tumorbiologie von Primärtumor und Metastase ist hierbei evident. Ebenso ist aufgrund der intratumoralen Heterogenität, der Hormon- bzw. HER2-Rezeptorstatus einer singulären Biopsie nicht zwangsläufig repräsentativ für das aktuelle Tumorgeschehen. Das Zeitfenster bis zur Bestätigung des Therapieansprechens zu minimieren sowie die Therapie zielgerichtet auf die Tumorbiologie der Metastasen auszurichten sind Kernpunkte der onkologischen Forschung.

Die unabhängige prognostische Bedeutung der Tumorzeldissemination in der metastasierten Situation konnte bis dato durch zahlreiche Studien belegt werden (Tabelle 1 kann beim Autor eingesehen werden). Die ersten Ergebnisse hierzu wurden 2004 von Cristofanilli et al. publiziert; in der Analyse war bei ZTZ-positiven Patientinnen das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS) und das Gesamtüberleben („overall survival“, OS) im Vergleich zu ZTZ-negativen Patientinnen signifikant verringert. Unter Verwendung des CellSearch™-Systems wurde hierbei der Cut-off-Wert von ≥ 5 ZTZ Zellen/7,5 ml Blut etabliert. Die ZTZ-Positivität variiert im Kollektiv der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom je nach Studie und angewandeter Detektionsmethode zwischen 40 und 80 % (Tabelle 1 kann beim Autor eingesehen werden).

Eine aktuelle gepoolte Analyse an 51 europäischen Zentren zeigte den unabhängigen prognostischen Effekt der ZTZ auf das PFS (Hazard-Ratio [HR] 1,92, 95%-Konfidenzintervall (KI) 1,73–2,14, $p < 0,0001$) und das OS (HR 2,78, 95%-KI 2,42–3,19, $p < 0,0001$). Die Relevanz der ZTZ-Bestimmung in der metastasierten Situation wurde hier auf dem Level höchster Evidenz belegt, zumal die Kenntnis des ZTZ-Status zu einem signifikanten Mehr-

wert an klinischer Information im Vergleich zu klassischen Prädiktionsmodellen (Tumormarker, bildgebende Verfahren) führte.

Tumorzelldissemination: prädiktive Tools, Studienkonzepte

ZTZ als prädiktive Tools

Neben der prognostischen Relevanz des ZTZ-Nachweises vor Initiierung einer Therapie ist die ZTZ-Bestimmung von Therapiebeginn bis zur Vollendung des ersten Behandlungszyklus von signifikanter Bedeutung und erlaubt eine prognostische und prädiktive Aussage. In einer Studie von Hayes et al. waren unter der Behandlung abnehmende ZTZ-Werte im Vergleich zu persistierenden hohen ZTZ-Werten mit längerem PFS und OS assoziiert. Darüber hinaus scheint die Dynamik der ZTZ-Zahl ein Therapieansprechen früher als das radiologische Re-Staging nachzuweisen. Ebenso zeigten Patientinnen mit erhöhten ZTZ im Verlauf trotz des bildmorphologisch nachgewiesenen Therapieansprechens ein signifikant kürzeres OS als die Vergleichsgruppe. Wallwiener et al. konnten 2014 in einer prospektiven Studie an 393 Patientinnen mit Hilfe der seriellen ZTZ-Bestimmung das Ansprechen der systemischen Therapie anhand der ZTZ-Kinetik darstellen. Somit stellt die ZTZ-Bestimmung ein einfaches Tool zum Therapiemonitoring dar.

Die Fragestellung, inwieweit Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom von einer ZTZ-Verlaufsdiagnostik-basierten Therapieumstellung profitieren, wurde im Rahmen der Phase-III-Studie SWOG S0500 (Southwest Oncology Group, NCT00382018) analysiert. Bei ZTZ-Persistenz (≥ 5 Zellen/7,5 ml peripheres Blut) im Zeitraum von 3 Wochen nach Therapiebeginn wurde das Behandlungsregime umgestellt. Das Alternieren der Therapie brachte jedoch keinen PFS- bzw. OS-Benefit. Abgesehen von der begrenzten statistischen Aussagekraft der Ergebnisse und des sehr frühen Zeitpunktes der Re-Evaluation, konnte generell bisher noch nicht gezeigt werden, dass ein frühzeitiger Therapiewechsel das PFS und OS zu verbessern vermag. Zweitlinientherapien durchbrechen allgemein nur in seltenen Fällen die Therapieresistenzen der Erstlinienbehandlung.

ZTZ als „Liquid biopsy“

Zahlreichen Untersuchungen zufolge können sich das Expressionsprofil des Primärtumors, der Metastase und der ZTZ im Verlauf der Erkrankung ändern und voneinander abweichen. Somit reflektiert der Phänotyp des Primarius nicht unbedingt jenen der Metastase. Eine

Alternative dazu stellen serielle Biopsien der Metastasen dar, die aufgrund der Invasivität nicht immer praktikabel und vertretbar sind. Die Bestimmung des ZTZ-Expressionsprofils wäre hingegen durch eine einfache Blutentnahme im Sinne einer „liquid biopsy“, einer „flüssigen Biopsie“, möglich. Daher scheint die Charakterisierung der ZTZ, insbesondere in Bezug auf prädiktive Merkmale wie Hormonrezeptor- oder HER2-Status, für die Therapieoptimierung essenziell zu sein. So untersucht etwa die multizentrische Studie PRAEGNANT mit Hilfe von „next generation sequencing“ die phänotypischen Unterschiede von Primärtumor, Metastase, ZTZ und DTZ. In diesem Rahmen konnten bereits erste experimentelle Untersuchungen zeigen, dass eine nach dem ZTZ-Phänotyp ausgerichtete gezielte Therapie zur Elimination der Tumorzellen beitragen kann. Eine weitere Stärke des durch die PRAGNANT-Studie etablierten Forschungsnetzwerkes ist die systematische und strukturierte Erfassung von therapie-relevanten Parametern, Ansprechraten, Nebenwirkungen sowie Patienten- und Tumorcharakteristika. Insbesondere vor dem Hintergrund der Etablierung von prädiktiven Markern im Rahmen individualisierter Therapiekonzepte sind diese Daten von enormer Wichtigkeit.

Eine Untersuchung aus der Frauenklinik Heidelberg und dem NCT an 468 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigte, dass es keinen Zusammenhang zwischen molekularem Subtyp des Primärtumors und dem Einfluss des ZTZ-Status auf die Prognose bzw. das Therapieansprechen gibt. Die ZTZ-Bestimmung könnte daher dazu beitragen, Patientinnen zu identifizieren, die von einer aggressiveren Therapie profitieren. Ob hierbei das Expressionsprofil der ZTZ von klinischer Relevanz für eine zielgerichtete Therapie ist, wird derzeit im Rahmen klinischer Studien untersucht.

Synopsis

Die persistierende Subpopulation in Form von zirkulierenden (ZTZ) ist Surrogat der minimalen Tumorrestkrankung („minimal residual disease“, MRD). ZTZ sind sowohl in der adjuvanten als auch in der metastasierten Situation mit ungünstiger Prognose für das Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (OS/PFS) assoziiert. Die weitere Charakterisierung der Tumorzellen im Sinne einer „flüssigen Biopsie“ („liquid biopsy“) sowie im zeitlichen Verlauf stellt gemeinsam mit interventionellen Studienkonzepten die nächste Herausforderung dar. Eine essenzielle Prämisse für die

Kondensierung klinischer Evidenz ist der Einschluss von Patientinnen in translationale Studienprojekte.

Korrespondenzadresse für Literatur und Abbildungen: PD. Dr. Markus Wallwiener

Kontakt:

Markus.Wallwiener@med.uni-heidelberg.de.

Angeborenen Fehlbildungen der ableitenden Harnwege

A. Szabo

Fehlbildungen der ableitenden Harnwege zählen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. Angeborene obstruktive Harnwegsanomalien haben eine Inzidenz von 1:500 Schwangerschaften (meist: obstruktive Uropathien) und eine Prävalenz von 3,34/10.000.

Ursachen der obstruktiven Harnwegsanomalien sind die ein- oder beidseitige Ureterstenose sowie Urethralklappen mit Harnblasenreflux und Reflux bis in beide Nieren. Hierbei dominieren die Ureterabgangsstenosen (64%) über die Uretermündungsstenosen (14%).

77% dieser Fehlbildungen treten isoliert auf, 22,2% treten allerdings im Rahmen komplexer (chromosomaler) Syndrome auf.

Die Lokalisation dieser Befunde kann subpelvin (hoch)/ uretrovesikal (mitte) /urethral (tief) sein, und sowohl uni- als auch bilateral auftreten. Bei den bilateralen Obstruktionen ist mit einer deutlich schlechteren Prognose zu rechnen.

Diese Fehlbildungen, je nach Ausmaß der Stenose, sind häufig mit Fruchtwasserzirkulationsstörung vergesellschaftet und führen zu Oligo- bis Anhydramnion, was in früheren Schwangerschaftswochen zu einer sehr hohen Mortalität bis 90% (16-24 SSW) durch Lungenhypoplasie führt.

Die allgemeine postpartale Morbidität liegt bei 40-60% und verursacht 60% der pädiatrischen Nierentransplantationsfällen zwischen dem 2-5 Lebensjahr.

Folgende Untersuchungsmöglichkeiten bestehen:

- Fetalharnuntersuchung (Zystozentese)
- Ultraschall (Sensitivität 95%, Spezifität 80%):
- Fetal-MRT (single Shot fast Spin Technique)
- Perkutane anterograde fetale Zystoskopie (Quintero Methode 1995), welche gleichzeitig eine diagnosti-

sche und therapeutische Option mit einer postoperativen normalen Nierenfunktion in 60-70% der Fälle darstellt (Quintero).

Histopathologische Veränderungen betreffen in 11% der Fälle die Glomerularsklerose, zu 26% tubulointerstitiale Veränderungen (Atrophie, Fibrose), eine niedrige tubuläre Größe und verringerte Nephronenzahl (gehemmte Nephrogenese und myofibroblastische Differenzierung, was zu einer verringerten Peristaltik mit Hemmung der Verzweigungsmorphogenese und Nephronenzahl führt) sowie Bildung von glomerulären Zysten mit gestörter Nephrogenese. Darüber hinaus treten häufig dysplastische Veränderungen im Sinne von kortikalen Zysten auf, mit zusätzlicher Zerstörung der epithelialen Basalmembran und Entwicklung fibrotischer Gewebe mit einer verringerten Durchblutung und GFR (persistierend 1-6 Tage nach Entlastung)

Die sonstigen pathophysiologischen Veränderungen betreffen chronisch progressiven tubulären Zelltod, Apoptose in den proximalen Tubuli mit tubulären Kollaps und Atrophie mit einer subsequenten Parenchymreduktion, Makrophageninfiltration, interstitielle Fibroblastproliferation und Kollagenablagerung.

Eine partielle Reduktion der Hydronephrose hemmt den o.g. Prozess und führt zu einer Remodellierung des Restnephrons mit Wiederherstellung der normalen Funktion.

Durch den Druck entstehende Blasenmuskulaturhypertrophie und Hyperplasie führen zu einer verringerten Kontraktilität und Elastizität der Blasenwand und im weiteren Verlauf zu zusätzlichen postpartalen Blasenentleerungsstörungen.

Die funktionellen Veränderungen beziehen sich auf eine Ischämie, Hypoxie sowie Akkumulation von reaktiven Sauerstoffprodukten, die zu einer Zunahme des Zelltodes führen:

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führt zu einer erhöhten Renin-Produktion und durch eine Hoch-Regulierung von Angiotensin-Converting-Enzym und Angiotensin-Rezeptoren zu erhöhten Angiotensin- und TGF- β -Werten, was eine Tubularzellenapoptose hervorruft.

Neben all diesen Mechanismen besteht eine zunehmende Produktion von pro-apoptischen Faktoren, wie TNF, Caspase, Ceramide, Death Associated Protein Kinase einerseits und eine Abnahme der anti-apoptischen Faktoren, wie Epidermal Growth Factor, Insulin Like Growth Factor, endothelial nitric Oxide Synthetase, endogenem Antioxidant Enzyme und Catalase

andererseits, was den bereits zunehmenden Zelltod weiter unterstützt.

Die Therapie ist sehr erschwert dadurch, dass die Einschätzung der fetalen Nierenfunktion bei obstruktiven Harnwegserkrankungen ein ungelöstes Problem der pränatalen Diagnostik bleibt. Dies lenkt die Therapieeinsätze von konservativ zuwartendem Management zu aktiv operativem Vorgehen im Sinne von:

- Zystozentese
- vesikoamniotale Shunteinlage mit Risiken und Komplikationen (Shuntfunktionsstörung, Fistelbildung): Postop Follow up 5,8 Jahre: (nach McLorey) 44% gute Nierenfunktion (KreaC >70%), 22% moderate Nierenfunktion (<70%), 34% Nierentransplantation
- Fetoskopische Zystoskopie mit mechanischer oder Laser-Ablation der Klappe oder Behebung der Stenose. Diese Operation ist für Atriesiefälle ungeeignet.

Aktuell existieren relativ wenige Daten bzgl. LUTO mit normalem Fruchtwasserindex. In diesen Fällen besteht selten eine Lungenhypoplasie allerdings bleibt die Einschätzung der fetalen Nierenfunktion weiterhin erschwert.

Literatur:

1. *Fetal Therapy*, Mark D. Kilby Anthony, Johnson Dick Oepkes, Dr Dick Oepkes
2. *Pränatale Diagnostik und Management der angeborenen Fehlbildungen von Nieren und ableitenden Harnwegen*, Alexander Scharf
3. *Outcome in fetal lower urinary tract obstruction: a prospective registry study.*
4. *Morris RK et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Oct;46(4):424-31.*
5. *Fetal therapy for the treatment of congenital bladder neck obstruction Kilby MD, Morris RK, Nat Rev Urol. 2014 Jul;11(7):412-9.*
6. *Fetal surgery for severe lower urinary tract obstruction, Ruano R., Prenat Diagn. 2011 Jul;31(7):667-74. doi: 10.1002/pd.2736. Epub 2011 Mar 17. Review.*
7. *The impact of renal impairment on the management of patients with lower urinary tract obstruction. Ogbonna BC, Madziga AG, Anteyi EA. Trop Doct. 1997 Apr;27(2):75-7.*

Kontakt: Akos.Szabo@med.uni-heidelberg.de

Neue Flyer für die Dysplasiesprechstunde

Sollten Sie Exemplare für Ihre Praxis benötigen, können diese bei Frau Mittnacht bestellt werden.

Kontakt: Ute.Mittnacht@med.uni-heidelberg.de

TERMINE 2015

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
18.11.2015

Hands-on-Kurs am Schwein (offene Chirurgie)

Anmeldung erforderlich
09.12.2015

Laparoskopie am Schwein

Anmeldung erforderlich
19.11.2015

Ultraschall-Kurs Geburtshilfe

Anmeldung erforderlich

Doppler-Sonographie (Geburtshilfe):

07.11. - 08.11.2015 Abschlusskurs

Fehlbildungs-Ultraschall

17.10. - 18.10.2015

Ultraschall-Kurs Mamma

Anmeldung erforderlich

14.11. - 15.11.2015 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

Dr. med. Anne Doster

E-Mail: anne.doster@med.uni-heidelberg.de