

## Abteilung Gynäkologische Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. med. Henning Kühnle

### Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Abteilung ist die präklinische und klinische Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Verfahren in der Gynäkologischen Onkologie.

### Forschungsprojekte

#### **Klinische Studie „Prognostischer und therapeutischer Wert des Brain Natriuretic Peptide (BNP) als Biomarker bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren unter Chemotherapie“**

Die verschiedenen natriuretischen Peptide haben seit ihrer Entdeckung im Laufe der 80er Jahre zunehmend an Bedeutung in der Medizin und Forschung gewonnen. Als Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) spielen sie eine große Rolle in der Volumenregulation des Körpers und sind deshalb bisher besonders in kardiologischen und nephrologischen Fragestellungen von Bedeutung.

Vor allem das ventrikulär gebildete BNP steht hierbei im Vordergrund. Es wird inzwischen als prognostischer Parameter bei diversen kardiologischen Erkrankungen, besonders bei Herzinsuffizienz und Herzinfarkt verwandt. Es wurde darüber hinaus nachgewiesen, dass die Serumkonzentration vom biologisch inaktiven Spaltprodukt NT-proBNP ein genereller Parameter für Mortalität [1] ist. Die pathophysiologischen Zusammenhänge sind hierbei jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Zur Debatte steht zur Zeit ein circulus vitiosus von Herzinsuffizienz, Anämie und renaler Dysfunktion [2].

Bei Auswertung vorheriger Studien der Frauenklinik der MHH gab es bereits Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten BNP-Serumspiegeln und dem Mortalitätsrisiko. Es scheint ebenfalls eine Korrelation zwischen den NT-proBNP- und Tumormarker-Spiegeln (i.e. CA-125) zu bestehen [3].

Ziel unserer prospektiven Studie im Rahmen einer Doktorarbeit an der Frauenklinik der MHH ist die Erforschung der Zusammenhänge von BNP-Konzentrationen mit dem Krankheitsverlauf bei Tumor-Patientinnen unter Chemotherapie. Im Blickfeld liegen hierbei eventuelle kardiologische/-toxische Wirkungen von Chemotherapeutika (i.e. Herceptin) sowie die Veränderung der NT-proBNP-Spiegel bei tumor- bzw. chemotherapie-induzierter Anämie. Letzteres besonders hinsichtlich der Abschätzung des Mortalitätsrisikos sowie einer Intervention und Verbesserung mit dem Wirkstoff Erythropoetin bzw. Erythrozytenkonzentraten. Mögliche Benefits aus dieser Studie wären 1.) Früherkennung von kardiotoxischen Wirkungen von

Herceptin, 2.) Verbessertes Anämie-Screening, 3.) Prognostische Aussagen über Krankheitsverlauf und Mortalitätsrisiko, 4.) Abschätzung des Einflusses von Erythropoetin und Erythrozytenkonzentraten auf Lebensqualität und 5.) mögliche Senkung des Mortalitätsrisikos.

Erster experimenteller Teil der Studie:

Direkter Nachweis von kardialer Herceptin(Trastuzumab)-Wirkung: Erwachsenen Her-2-positiven Brustkrebs-Patientinnen unter Trastuzumabtherapie wird einmalig bei einer Infusion, zusätzlich zum normalen Labor, jeweils eine Blutprobe vor und 30 Minuten nach Trastuzumab-Infusion entnommen. Diese dient der Ermittlung der Serumspiegel von NT-proBNP und CA 125. Beim selben Infusionstermin wird 1x vor, 3x während und 1x nach Infusion bei der jeweiligen Patientin eine Dopplersonographie mit Hilfe des USCOM 1A (s. Abb.) der Fa. Uscom Ltd. durchgeführt. Dieses Gerät ist in der Lage non-invasiv mittels eines suprasternal aufgesetzten, kleinen Schallkopfes direkt das Herzschlagvolumen und dessen Veränderungen unter der Infusion zu erfassen.

In der Zeit nach diesem Kurs – vor Beginn des nächsten - sollen jeweils 4 weitere Blutabnahmen zur Kontrolle von NT-proBNP und CA-125 entnommen werden. Die Patientenzahl für diesen Studienteil liegt bei n=25.



Sonographiergerät Uscom A1

Die Blutabnahme vor der Trastuzumab-Infusion erfolgt standardmäßig. Hier wird nur ein zusätzliches Serumröhrchen mit 10ml Blut ohne weitere Punktion oder Gefährdung des Gesamtorganismus abgenommen. Die Blutabnahme im Anschluß an die Infusion sowie die 4 zwischenzeitlichen Blutabnahmen erfordern neue Punktionen und die Abnahme von jeweils 10ml Blut.

Zweiter experimenteller Teil:

Ebenfalls prospektiv werden bei erwachsenen Patientinnen mit Mamma- und Ovarialkarzinomen und dementsprechenden Chemotherapie-Ansätzen 1x vor und jeweils 1x nach jedem Therapie-Kurs zusätzlich folgende Parameter bestimmt: NT-proBNP, CA 125 bzw. CA 15-3, Transferrin-Rezeptor und S-Ferritin.

Zur Bestimmung der obigen Parameter wird bei der Standard-Blutabnahme ein weiteres Serumröhrchen mit 10ml Blut benötigt. Dieses kann ebenfalls ohne weitere Punktion und

Gefährdung des Gesamtorganismus abgenommen werden.

Zur Bestimmung der Lebensqualität (QoL) soll bei jedem Kurs ein standardisierter Fragenbogen von den Patientinnen ausgefüllt werden. Angestrebt wird eine Patientenzahl von n=100.

Studienzentrale der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) für das metastasierte Mammakarzinom

z. Z. Mamma-3 Studie

Mamma-4 Studie in Planung: Vergleich von Capecitabin/Paclitaxel mit der Kombination liposomales Doxorubicin/ Paclitaxel wöchentlich

Geplante Patientinnenzahl: 1020

■ Projektbeteiligte: Adler RC, Knobloch K, Lück H-J; Förderung: Industriemittel

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Phase I Studie metastasiertes Mammakarzinom Farnesyltransferase-Inhibitor Sch 66 330**

■ Projektbeteiligte: Lück H-J, Roßner D, Ay A.

#### **Development of novel HPV-based cervical cancer screening protocols and evaluation by mathematical modelling of projected health and cost benefit**

■ Projektbeteiligte: Petry K-U, Böhmer G, Hollwitz B, Rinnau F.

#### **Expressionsmuster von post-rezeptionalen Signalkettenmitgliedern beim Mammakarzinom**

■ Projektbeteiligte: Lück H-J, v. Wasilewski R.

#### **Peptidexpressionsprofile von Mammakarzinomen**

■ Projektbeteiligte: Lück H-J, Pich A, Kreipe H; Gefördert durch: Deutsche Krebshilfe

#### **Qualitätsmanagement in der Gynäkologischen Onkologie**

■ Projektbeteiligte: Kühnle H.

## Originalpublikationen

Trunk MJ, Dallenbach-Hellweg G, Ridder R, **Petry KU, Ikenberg H**, Schneider V, von Knebel Doeberitz M. Morphologic characteristics of p16INK4a-positive cells in cervical cytology samples. *Acta Cytol.* 2004; 48:771-82.

Brummer O, Stegner HE, Bohmer G, **Kühnle H**, Petry KU. HER-2/neu expression in Paget disease of the vulva and the female breast. *Gynecol Oncol.* 2004; 95:336-40.

**Petry KU.** Cervical cancer: new methods of prevention. *Med Monatsschr Pharm.* 2004; 27:152-8; quiz 159-60.

Cox JT, **Petry KU**, Rylander E, Roy M. Using imiquimod for genital warts in female patients. *J Womens Health (Larchmt).* 2004; 13:265-71.

**Garcia F**, Petry KU, Muderspach L, Gold MA, Braly P, Crum CP, Magill M, Silverman M, Urban RG, Hedley ML, Beach KJ. ZYC101a for treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103:317-26.

Lehmann U, Langer F, Celikkaya G, **Lüick HJ**, Kreipe H. Epigenetic changes in breast cancer shown by aberrant promoter methylation. *Zentralbl Gynakol.* 2004;126:272-4.

Langer F, **Lüick HJ**, Kreipe HH. Morphological response to therapy of breast carcinoma. *Pathologe.* 2004; 25:455-60.

Konecny GE, Thomssen C, **Lüick HJ**, Untch M, Wang HJ, Kuhn W, Eidtmann H, du Bois A, Olbricht S, Steinfeld D, Mobus V, von Minckwitz G, Dandekar S, Ramos L, Pauletti G, Pegram MD, Janicke F, Slamon DJ.

Her-2/neu gene amplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 1141-51.

## Abstracts

2004 wurden 8 Abstracts publiziert.