

Aus dem
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
Direktor: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

Habilitationsschrift

Nachsorge und Fertilität nach radikaler vaginaler Trachelektomie

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dorothee Speiser

Eingereicht: November 2018

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. M. Sütterlin, Mannheim

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. S.-D. Costa, Magdeburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1. Bedeutung und Stellenwert des Fertilitätserhalts in der Therapie des Zervixkarzinoms.....	5
1.2. RVT: Onkologische Sicherheit und Ermöglichung von Schwangerschaft.....	9
1.3. Übergeordnete Forschungsfragen der Originalarbeiten.....	12
2. Patientinnenkollektiv.....	14
3. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten.....	15
3.1. Gesundheit nach RVT.....	15
3.1.1. Nachsorge nach RVT – welche Besonderheiten gibt es?.....	16
3.1.2. Gibt es ein Muster für das Auftreten von Rezidiven nach RVT?.....	25
3.1.3. Zellzyklusregulatoren oder Ki67 als Rezidivmarker nach RVT?.....	33
3.2. Schwangerschaft nach RVT.....	44
3.2.1. Fertilität und Schwangerschaft nach RVT.....	44
3.2.2. Reduziert der frühe totale Muttermundverschluss nach RVT die Frühgeburtsrate?.....	52
3.2.3. Neonatologisches Outcome nach RVT.....	60
4. Diskussion.....	70
4.1. Onkologische Betreuung von Patientinnen nach RVT.....	70
4.1.1. Stellenwert der qualifizierten Nachsorge und Abgrenzung zur Nachsorge nach Hysterektomie.....	70

4.1.2. Ist die Prädiktion von Rezidiven nach RVT möglich?.....	73
4.2. Welche Risiken bestehen bei Schwangerschaften nach RVT?.....	76
4.2.1. Schwangerschaftsraten nach RVT und Probleme von werdenden Müttern und Neugeborenen.....	76
4.2.2. Möglichkeiten der Risikoreduktion.....	80
5. Zusammenfassung.....	83
6. Literaturverzeichnis.....	85
Danksagung.....	94
Eidesstattliche Erklärung.....	95

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIS	Amnioninfektionssyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Med. Fachgesellschaften
BSID	Bayley Scales of Infant Development
CIN	Cervikale Intraepitheliale Neoplasie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FTMV	Früher totaler Muttermundverschluss
GOG	Gynecologic Oncology Group
HPV	Humanes Papillomvirus
KI	Konfidenzintervall
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Stichprobengröße
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PROM	Premature Rupture Of Membranes (vorzeitiger Blasensprung)
PPROM	Preterm Premature Rupture Of Membranes (sehr vorzeitiger Blasensprung)
RVT	Radikale vaginale Trachelektomie
SSW	Schwangerschaftswoche

1. Einleitung

1.1. Bedeutung und Stellenwert des Fertilitätserhalts in der Therapie des Zervixkarzinoms

Die Aufgaben des Gynäkologen bestehen traditionell in der Diagnose, Therapie und Prophylaxe von Krankheiten der Frau sowie der Ermöglichung und Unterstützung der Reproduktion. Die Vermeidung, Behandlung und Nachsorge des Zervixkarzinoms spiegelt dieses Gesamtkonzept der Gynäkologie in einer Art Mikrokosmos. Nicht nur für die einzelne Patientin, auch epidemiologisch ist die Bedeutung der Erkrankung kaum zu überschätzen: Trotz zunehmenden Screenings ist das Zervixkarzinom weltweit immer noch die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau. Die Forschungserkenntnisse der letzten Jahrzehnte konnten glücklicherweise große Fortschritte bewirken: Die Ursache vieler Zervixkarzinomerkrankungen ist auf eine Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) zurückzuführen, die Ausweitung des Screenings auf Zervixkarzinomvorstufen konnte viele Frauen vor der invasiven Erkrankung bewahren. Die Zulassung der HPV-Impfung im Jahre 2006 wird die Inzidenz der Erkrankung in den kommenden Jahren weiter reduzieren (International Agency for Research on Cancer, 2018; Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018).

Trotz dieser positiven Entwicklungen bleibt das Zervixkarzinom eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die zu einem Großteil junge Frauen mit noch bestehendem Kinderwunsch betrifft. Eine Studie zur Epidemiologie des Zervixkarzinoms aus Großbritannien zeigt, dass vor allem bei jungen Frauen zwischen 25 und 29 Jahren die Inzidenz aktuell stark ansteigt. Nach dem 40. Lebensjahr erreicht die Inzidenz ein Plateau (Patel et al., 2012). Auch aufgrund des immensen Erfolgs der Früherkennungsuntersuchungen für junge Frauen ab dem 20. Lebensjahr fällt der Altersgipfel für die Diagnose von CIN genau mit dem häufigsten Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft von Frauen zusammen (Kyrgiou et al., 2017). Hinzu kommt, dass

das Alter von Müttern bei der Geburt ihrer Kinder in Deutschland, aber auch im Ausland ständig ansteigt: 1960 lag das durchschnittliche Alter bei Geburt noch bei 27,5 Jahren, im Jahr 2000 war es schon auf durchschnittlich 28,8 Jahre angestiegen. Im Jahr 2015 war eine Mutter in Deutschland bei Geburt ihres ersten Kindes im Durchschnitt bereits 29,6 Jahre alt (destatis, Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung). Die Koinzidenz des ersten Altersgipfels von Zervixfrühkarzinomen und des durchschnittlichen Alters bei erster Geburt, legt die Beschäftigung mit der Frage nach Therapiemethoden des Zervixkarzinoms nahe, die nicht mit dem Verlust des Uterus einhergehen.

Epidemiologie, Screening und Prognose

Immer noch ist das Zervixkarzinom das vierthäufigste Malignom der Frau weltweit (International Agency for Research on Cancer, 2018). In Europa erkranken jährlich über 67.000 Frauen an einem Zervixkarzinom, weltweit über 520.000 Frauen. In Deutschland liegt die Inzidenz aktuell bei 4.540 Neuerkrankungen pro Jahr (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018) und damit hinter der Inzidenz des Mamma-, Endometrium- und Ovarialkarzinoms. Das Lebenszeitrisko, bis zum 80. Lebensjahr ein Zervixkarzinom zu entwickeln, erreicht aktuell ca. 1% (Lonky, 2002). In den letzten 30 Jahren hat sich die Inzidenz des Zervixkarzinoms massiv reduziert, so dass es heute in Deutschland nur noch an zwölfter Stelle der Karzinome der Frau überhaupt steht (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2018).

Die Erklärung für diesen deutlichen Rückgang liegt vor allem in der Einführung des Screenings mittels zytologischer PAP-Abstriche im Jahr 1971. Bereits im Jahr 1946 wurde an der Charité ein zytopathologisches Labor gegründet, die Forschung zum Zervixkarzinom hat hier also eine lange Tradition (Blohmer & Lau, 1994). Zervikale Präkanzerosen werden wesentlich häufiger diagnostiziert als invasive Karzinome. In einer Untersuchung von 2005 wird ihre Inzidenz ca. hundertfach höher als die von Zervixkarzinomen geschätzt (Beckmann et al., 2005). Die Inzidenz von zervikalen

Präkanzerosen scheint vor allem in den letzten Jahrzehnten mit der Weiterentwicklung des Screenings angestiegen zu sein (Blohmer et al., 1999; Kainz et al., 1995). Frühstadien können somit rechtzeitig behandelt und damit die invasive Transformation vermieden werden. In über 85% aller Fälle werden Zervixkarzinome in den frühen Stadien T1 oder T2 diagnostiziert, die eine Heilung grundsätzlich erlauben (Zentrum für Krebsregisterdaten).

Die 5-Jahres-Überlebensrate des Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei 69% über alle Tumorstadien hinweg. In den Frühstadien bewegt sich die 5-Jahres-Überlebensrate sogar zwischen 82,3% und 99,1% (Tumorregister München, 2018). Seit den 1980er Jahren ist die Sterberate des Zervixkarzinoms in Deutschland stark rückläufig, auch im Vergleich zum Jahr 2002 hat sich die Sterberate bis heute nochmals reduziert (Zentrum für Krebsregisterdaten). Somit scheinen sowohl frühzeitige Diagnostik als auch therapeutische Ansätze immer effizienter zu werden.

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr. 14,9% aller Erstdiagnosen treffen jedoch Frauen zwischen 20 und 34 Jahren, 26,2% werden zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr diagnostiziert (Covens et al., 2002; Quinn et al., 2006; Parkin et al., 2005). Somit hat sich das Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms in den letzten 25 Jahren deutlich verringert (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, 2008). Diese Entwicklung unterstreicht die Bedeutung fertilitätserhaltender Therapieoptionen.

Pathogenese

Etwa 80% aller Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, ca. 20% imponieren als Adenokarzinome. Die verbleibenden wenigen Prozent verteilen sich auf klarzellige, neuroendokrine und adenosquamöse Karzinome (Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Zervixkarzinom, 2018). Die Ursachen der zervikalen Karzinogenese sind noch

immer nicht abschließend geklärt. Obwohl der persistierenden HPV-Infektion eine prominente Rolle zukommt, scheint das Geschehen insgesamt multifaktoriell zu sein.

Nur 3% aller im Laufe ihres Lebens mit HPV infizierten Frauen erkranken in der Folge an einem Zervixkarzinom (Koutsky, 1997). Die Prozesse um Infektion, deren Ausheilung, Reinfektion und/oder Persistenz und karzinomauslösende Prozesse sind also komplex und immer noch nicht vollumfänglich verstanden. Man unterscheidet high-risk von low-risk HPV-Typen. Zu ersteren gehören vor allem die im Jahre 1983/4 detektierten Typen HPV 16 und HPV 18 (Bosch et al., 2002; zur Hausen, 2002), aber auch weitere Typen wie HPV 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 und 68. Die low-risk Typen scheinen nicht an der Karzinogenese des Zervixkarzinoms beteiligt zu sein. 90% aller Zervixkarzinome entstehen aufgrund einer persistierenden HPV-Infektion, wobei die Subtypen 16 und 18 den Hauptanteil von 70% ausmachen (Harper & DeMars, 2017). Auf molekularer Ebene scheint eine Interaktion der Oberflächenproteine E6 und E7 mit dem Virus krankheitsentscheidend zu sein. Durch Bindung von Virusbestandteilen werden die E6/E7-Oberflächenproteine inhibiert, was eine Hemmung der Tumorsuppressorproteine p53 und Rb nach sich zieht. Somit kommt es zur Störung von molekularen Regulationsmechanismen, was letztlich die Tumorigenese befördert (zur Hausen, 1994; Pinto & Crum, 2000; Mighty & Laimins, 2014). Die Latenzzeit von HPV-Infektion bis zur eventuellen Invasion beträgt mindestens acht Jahre (Hildesheim et al., 1999).

1.2. RVT: Onkologische Sicherheit und Ermöglichung von Schwangerschaft

Im Zeitalter der individualisierten onkologischen Therapie liegt der Schwerpunkt der Behandlung nicht nur auf dem Versuch der kompletten Heilung. Auch der Erhalt einer möglichst umfassenden körperlichen Integrität und Funktionsfähigkeit, die ein unbeschwertes Leben nach überstandener Krebstherapie möglich machen, gehört zu den Therapiezielen (Carter, 2005 (2); Wright et al., 2009). Im Mittelpunkt dieses Bestrebens steht bei jungen Frauen insbesondere der Erhalt der Fertilität. Bei der Therapie von CIN und Zervixkarzinom-Frühestadien (FIGO IA1 – IB1 und Tumorgröße <2cm) spielt die organerhaltende Therapie deshalb eine entscheidende Rolle. Die bereits erwähnten Screening-Untersuchungen haben die Voraussetzungen geschaffen, viele Diagnosen in sehr frühen Stadien zu stellen, und fertilitätserhaltende Therapien damit erst zu ermöglichen.

Dabei müssen sowohl die Patientin selbst als auch der behandelnde Arzt zwei miteinander zu vereinbarende Ziele im Auge haben: Zum einen soll die Fertilitätsfunktion erhalten bleiben, zum anderen darf dies nicht auf Kosten der onkologischen Sicherheit gehen oder die Schwangerschaftsrisiken über Gebühr erhöhen. Kurz gesagt: Der Fertilitätserhalt darf weder die Gesundheit der Mutter noch des Kindes gefährden.

In der bisherigen Behandlungspraxis überwog indes das Ziel der onkologischen Sicherheit. Deshalb blieb hinsichtlich maligner Erkrankungen der Zervix die Hysterektomie auch dann noch der weitgehend unhinterfragte Behandlungsstandard, als operationstechnisch bereits andere Wege beschritten werden konnten. Der erste, der auch dem Fertilitätserhalt einen höheren Stellenwert beimaß und aus dieser Erkenntnis auch therapeutische Konsequenzen zog, war Daniel Dargent. Er beschrieb 1994 die Technik der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) (Dargent et al., 1994). Im Gegensatz zu den bisher angewandten Operationstechniken von Wertheim und

Schauta–Stöckel, also einer abdominalen oder vaginalen radikalen Hysterektomie, gelang damit eine radikale Entfernung des erkrankten Zervixanteils mit parametranem Gewebe und Vaginalmanschette unter Erhalt des Corpus uteri. In frühen Zervixkarzinomstadien ist es seitdem möglich, diese Uterus-erhaltende Technik statt der radikalen Hysterektomie anzubieten, um den betroffenen Frauen die Möglichkeit einer Schwangerschaft offen zu halten. Heute umfasst die Indikation für den Eingriff ein Tumorstadium pT1a1 L1 bis pT1b1 unter 2 cm Tumorgöße, das Fehlen von Hämangiosis carcinomatosa (V0), tumorfreie Lymphknoten (pN0), einen tumorfreien Resektionsrand (R0), eine adäquate Restzervixlänge und einen vorhandenen Kinderwunsch. Gerade die Einhaltung der onkologischen Kautelen ist zwingend erforderlich, um den Eingriff onkologisch sicher durchzuführen (Hertel et al., 2006). Sonoda stellte 2004 in einer retrospektiven Studie fest, dass bis zu 48% aller Frauen mit Zervixkarzinom diese Einschlusskriterien erfüllen und somit die radikale vaginale Trachelektomie für eine weitaus größere Anzahl von Frauen eine therapeutische Option sein könnte. Der Grund, warum sie nicht mehr Frauen angeboten wird, könnte mit der Tatsache zusammenhängen, dass die Technik aufgrund des komplexen und dreidimensionalen Operationsprozesses chirurgisch anspruchsvoll und aufwändig ist. Bei korrekter Durchführung erreicht die RVT die onkologische Sicherheit der radikalen Hysterektomie (Sonoda et al., 2004). Die Datenlage zur RVT war nach ihrer Initiierung im Jahre 1994 noch unzureichend. Erst die prospektive Uterus-6-Studie im Jahre 2006 lieferte signifikante Ergebnisse zur Gleichwertigkeit der onkologischen Sicherheit im Vergleich zur radikalen Hysterektomie (Hertel et al., 2006).

Mittlerweile ist die Technik der RVT standardisiert und besteht aus drei Schritten: Zunächst wird die laparoskopische pelvine und parametrane Lymphonodektomie durchgeführt, die die endgültige Indikation für die Trachelektomie durch die Tumorfreiheit der entfernten pelvinen Lymphknoten bestätigt. Im Anschluss folgt die

subtotale radikale vaginale Resektion der Zervix. Dabei wird das suprazervikale Septum abpräpariert, das Spatium paravesikale eröffnet und dabei ein Befall der Blasenwand ausgeschlossen. Vom vaginalen Zugang aus werden das Spatium paravesikale und pararektale eröffnet und eine ca. 15 mm lange, an die Tumorgroße adaptierte Scheidenmanschette abpräpariert. Der Ureter wird im Lig. ureterovesicale identifiziert und der infraurethrale Blasenpfeiler, die mediale Hälfte des Lig. cardinale und des Rektumpfeilers reseziert. Der vaginale Ast der A. uterina wird präpariert und ligiert. Die Zervix wird ca. 10 mm distal des Os internum reseziert und eine permanente Cerclage eingelegt. Abschließend wird das Scheidengewebe an das verbleibende untere Uterinsegment genäht und somit die Neozervix gebildet. Ein 8-Charrière-durchmessender Plastikkatether wird in den endozervikalen Kanal als Platzhalter zur Offenhaltung der Neoportio eingenäht. Der Katheter wird am fünften postoperativen Tag entfernt. Der dritte und letzte Schritt der Operation ist die Kontroll-Laparoskopie (Hertel et al., 2005).

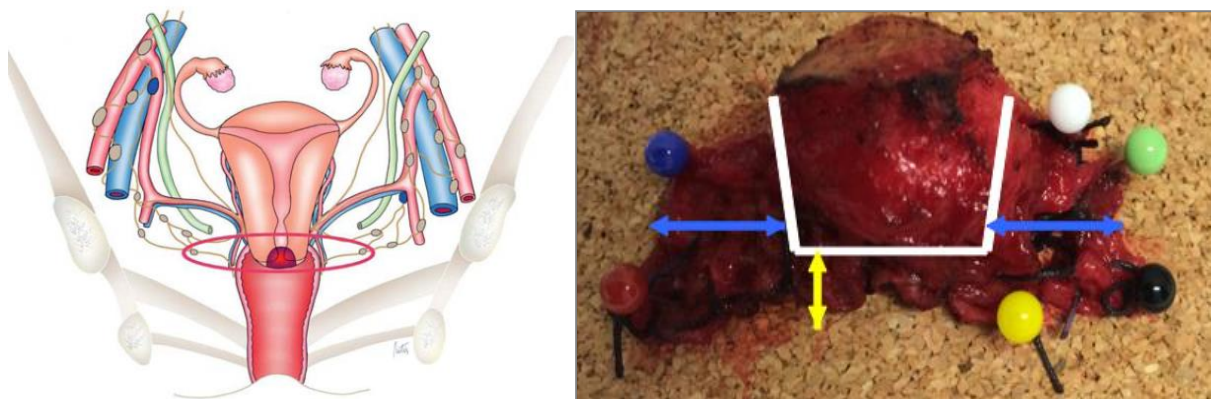


Abbildung 1: Radikale vaginale Trachelektomie: links Schemazeichnung der operativen Grenzen aus Speiser D, 2013; rechts RVT-Operationspräparat (mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. M. Lanowska, Berlin): weiß markiert die Zervix uteri, blaue Pfeile markieren die Parametrien, gelber Pfeil die über der Zervix komplett verschlossene Vaginalmanschette.

Durch den Erhalt des Corpus uteri, Stärkung der Restzervix durch eine permanente Cerclage und die Formierung einer Neoportio sind die anatomischen Voraussetzungen für eine nachfolgende Schwangerschaft durch die RVT gegeben. Aufgrund der

chirurgisch aufwändigen Formierung von Neoportio und Neozervix sowie der damit verbundenen parametranen Narbenbildung ist die primäre Sectio caesarea im Falle einer Schwangerschaft der empfohlene Geburtsmodus.

1.3. Übergeordnete Forschungsfragen der Originalarbeiten

Auch die Uterus-6-Studie, die die onkologische Gleichwertigkeit der RVT bestätigte (Hertel et al., 2006), ließ eine Reihe bedeutender Fragen offen.

Es gab bislang weder qualitativ noch quantitativ ausreichende Daten zu speziellen Beschwerden von Patientinnen nach Trachelektomie, die aus den Besonderheiten der Operation resultieren und die Patientinnen nach der Operation belasten können. Die Nachsorge der Patientinnen war aufgrund des spezialisierten Wissens um die Operation und ihrer Bedeutung stark an die wenigen operativen Zentren gebunden. Das junge, gut informierte Patientinnenkollektiv repräsentierte schon bei Einführung der Methode einen besonderen Typus Patientin, der entsprechend präferenzsensitiver Entscheidungen über Therapie- und Nachsorgekonzepte eigenständig mitentscheiden möchte. Eine Hauptaufgabe war es also, die nach RVT auftretenden Sonderprobleme zu dokumentieren und auf dieser Basis ein allgemeingültiges Nachsorgeprotokoll zu entwickeln, das alle relevanten Aspekte der Nachsorge nach RVT abbildet. Dieses Protokoll sollte auch abseits von operativen Zentren eingesetzt werden können, um den Patientinnen eine heimatnahe und dennoch von Expertenwissen getragene Nachsorge bei ihren eigenen Gynäkologen zu ermöglichen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund bedeutsam, dass nur knapp ein Fünftel der RVT-Patientinnen an unserer Klinik aus Berlin und Brandenburg kommen.

Eine weitere wichtige Fragestellung drängte sich aus der klinischen Praxis auf: Immer wieder gab und gibt es Patientinnen, bei denen trotz Einhaltung der Einschlusskriterien

und sorgfältiger Operation ein Rezidiv auftritt. Die Anzahl dieser Patientinnen unterschreitet die Anzahl der Rezidive nach radikaler Hysterektomie, diskreditiert die Methode also nicht. Um das individuelle Rezidivrisiko besser einschätzen und kontrollieren zu können sowie die Einschlusskriterien für RVT ggf. zu modifizieren, ist allerdings ein besseres Verständnis des Rezidivauftritts entscheidend. In mehreren Arbeiten versuchte unsere Arbeitsgruppe deshalb, ein Muster zu finden, das alle rezidivierenden Tumore nach RVT aufweisen und somit als Prädiktor für die Therapieentscheidung zur Verfügung stehen könnte. Neben Vergleichen der histopathologischen Charakteristika wurden auch molekulare Marker herangezogen, die bei anderen Tumoren Hinweise auf erhöhtes proliferatives Verhalten oder Rezidivneigung gegeben hatten.

Die onkologische Sicherheit der RVT ist die Basis für die Erfüllung des eigentlichen Zwecks der Methode – den Erhalt der Fertilität. Die Ermöglichung des Kinderwunsches gelingt nur unter der Voraussetzung der onkologischen Sicherheit. Ist diese gegeben, eröffnet sich ein ganzer Fragenkomplex zur Qualität der so erhaltenen Fertilität. Erkenntnisse zur Fertilität nach RVT sind essentiell, um die Wertigkeit der Methode zu überprüfen. Zu den zentralen Fragen zählen: Wie viele Patientinnen werden schwanger? Wann werden sie schwanger? Welche spezifischen und mit RVT in Verbindung zu bringenden Probleme treten in der Kinderwunschphase und in der Schwangerschaft auf? Wie kann man diesen Problemen begegnen? Wie geht es den Kindern, die nach RVT geboren werden? Gibt es Anhaltspunkte dafür, dass die Operationsmethode Auswirkungen auf nach RVT geborene Kinder hat? Auch zu diesen Fragen wurden in mehreren Studien Daten gewonnen, die in verschiedenen Arbeiten ausgewertet wurden. Voraussetzung für die Validität der Daten war die relative Größe unseres Patientinnenkollektivs.

2. Patientinnenkollektiv

Zwischen 03/1995 und 11/2017 wurden 344 Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom an der Universitätsfrauenklinik in Jena und größtenteils an der Charité–Universitätsmedizin Berlin operiert. Daten von 334 Patientinnen wurden ausgewertet, wovon sieben Patientinnen aufgrund fehlender Einschlusskriterien wie R1-Befund nach RVT oder histologischen Nachweises eines neuroendokrinen Tumors nicht in die Studien eingeschlossen wurden. Bei allen Patientinnen war das Zervixkarzinom im Vorfeld per Biopsie und/oder Konisation gesichert worden. Die Patientinnen waren zum OP-Zeitpunkt im Mittel 32 Jahre alt (95% KI 21-41 Jahre). 18% (n=59) der Patientinnen gaben einen Wohnsitz in Berlin oder Brandenburg an, die übrigen 268 Patientinnen kamen aus dem gesamten Bundesgebiet sowie der Schweiz und Spanien. Plattenepithelkarzinome waren wesentlich häufiger als Adenokarzinome (Verteilung 3:1). 168 Patientinnen waren für ein regelmäßiges Langzeit-Follow-up verfügbar, wobei die mediane Follow-up Zeit 43,3 Monate betrug (range 0-180 Monate). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 98% (95% KI 0,96-1) (Schindler, 2015). Bisher erlitten zehn Patientinnen ein Rezidiv, wovon fünf aufgrund des Rezidivs verstarben.

3. Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten

3.1. Gesundheit nach RVT

Erfüllte Einschlusskriterien für die OP-Methode voraussetzend, basiert die Indikation zur RVT auf den erwähnten grundlegenden Erwägungen der onkologischen Sicherheit und des Organerhalts. Im Therapieplanungsprozess nimmt zugleich der psychologische Effekt der drohenden Uterusentfernung einen besonderen Stellenwert ein. Immer mehr Patientinnen wünschen trotz einer schwerwiegenden onkologischen Erkrankung keine irreversible, das eigene Körperbild verändernde Operationsmethode. In den letzten Jahrzehnten wurde nicht nur der Katalog der gynäkologischen Operationsmethoden modernisiert, sondern auch die Rolle der Patientin im diagnostischen und therapeutischen Entscheidungsprozess hat sich gewandelt. Der Organerhalt ist für die Patientin immer stärker ein Wert an sich, zunächst scheinbar sogar unabhängig vom eventuell später wieder in den Vordergrund rückenden Wunsch nach (weiteren) Kindern. Auswertungen an unserem Patientinnenkollektiv zeigten deutlich, dass der Wunsch, Kinder zu bekommen, für Frauen nach RVT zunächst nebensächlich ist. Die onkologische Sicherheit nach der Operation, das Beschwerdemanagement und der Wunsch nach weitgehender körperlicher Integrität sind zunächst die wichtigsten Anliegen der Patientinnen. Das heißt: Die Gründe für die Entscheidung für eine RVT können bei Patientinnen und Ärzten unterschiedlich gewichtet sein. Während Patientinnen zunächst nur die organische Integrität sehen, ohne sich die Umsetzung eines Kinderwunsches aktuell vorstellen zu können, ist für die mit der Situation langjährig erfahrenen Ärzte die Ermöglichung des Kinderwunsches der Hauptgrund für den Organerhalt. Dieses Erkenntnis der unterschiedlichen gedanklichen Herangehensweise ist für die ärztliche Beratung und die gemeinsame Entscheidungsfindung höchst bedeutsam.

3.1.1. Nachsorge nach RVT – welche Besonderheiten gibt es?

In diesem Kontext kommt der Nachsorge nach RVT eine besondere Bedeutung zu. Das zentrale Risiko nach erfolgreicher, fertilitätserhaltender Zervixkarzinom-Therapie mittels RVT ist das Auftreten eines Rezidivs. Der Schlüssel zu onkologischer Sicherheit liegt nicht nur in der unmittelbaren onkologischen Therapie, denn ohne qualifizierte Nachsorge kann auch die beste operative Intervention langfristig nicht erfolgreich sein. Die fachmännisch durchgeführte Operation *und* ein durchdachtes Nachsorge-Regime sind jeweils notwendige und gemeinsam hinreichende Bedingungen für den Therapieerfolg. In der Nachsorge gilt umso mehr das, was auch schon für die Früherkennung gilt: Befunde können nur dann erfolgreich behandelt werden, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Das trifft vor allem auf operable Rezidive oder auch im Rahmen von fortgeschrittenen Zervixkarzinomrezidiven auftretende renale Stauungen zu. Auf Basis unserer langjährigen Erfahrungen mit RVT-Patientinnen haben wir ein Nachsorgeprotokoll entwickelt, das die typischen Befunde und Symptome der trachelektomierten Patientinnen für die Nachsorge transparent darstellt. Den Patientinnen werden vierteljährliche Nachsorgeuntersuchungen für zwei bis drei Jahre im Anschluss an die RVT und halbjährliche Nachsorgeuntersuchungen für die dann folgenden drei Jahre empfohlen. Danach können die Untersuchungen im jährlichen Rhythmus erfolgen. Die spezielle Situation der trachelektomierten Patientin durch den Organerhalt ist auch eine besondere Situation für den nachsorgenden Gynäkologen, da die Beurteilung der Restzervix/Neoportio nicht immer eindeutig ist. Damit unterscheiden sich Nachsorgeuntersuchungen nach RVT von den bekannten Nachsorgeuntersuchungen nach Zervixkarzinom, da nicht ein Vaginalstumpf zu begutachten ist, sondern eine Neozervix. Analog zum chirurgischen Schwierigkeitsgrad der Operation ist auch die gynäkologische Untersuchung nach RVT anspruchsvoll. Jede Operation hinterlässt anatomische Besonderheiten. Der

Anteil von Zervixstenosen nach RVT variiert in der Literatur stark, unter anderem deswegen, weil die Definition bislang nicht einheitlich war. Zervixstenosen sind ein Grund, warum es nach RVT oft eine Herausforderung darstellt, valide, endozervikale Zellen enthaltende zytologische Abstriche zu gewinnen. Die kolposkopische Beurteilung als Diagnostikum wird dadurch erschwert, dass auch hier die Befunde von denen der Kolposkopie der nicht teilresezierten oder auch konisierten Zervix abweichen, da durch Formierung der Neozervix die Transformationszone verschoben sein kann. Auch der Übergang zur Vagina stellt sich in Ermangelung des hinteren Scheidengewölbes oft verändert dar.

Der wichtigste Punkt in der Nachsorge ist die korrekte Beurteilung und Wichtung der von den Patientinnen angegebenen Beschwerden. Auch hier wird der nachsorgende Gynäkologe vor Schwierigkeiten gestellt, da die Beschwerden der Patientinnen nach RVT deutlich von denen nach Hysterektomie abweichen können. Die von uns vorgenommene Quantifizierung von RVT-assoziierten Beschwerden wie Lymphödem, Parästhesien oder auch Miktionsstörungen ist wichtig, um auch nachsorgenden Kollegen ohne langjährige Expertise mit RVT-Patientinnen gute diagnostische Beurteilungen zu ermöglichen. Wir konnten eine signifikante Reduktion der dys-/parästhetischen Beschwerden zwischen dem ersten Messzeitpunkt nach sechs Monaten (28,3%) und dem letzten nach 24 Monaten (14,6%) ausmachen ($p=0,04$). Die Rate der Zervixstenosen veränderte sich über die Zeit nicht signifikant, zu allen drei Messzeitpunkten lag sie zwischen 10,6% und 14,5%. Bislang existierten in der Literatur keine adäquaten Vergleichsstudien.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Speiser D., Malik S., Lanowska M., Bartens A., Blohmer J.U., Mangler M. (2017).
Follow-up after radical vaginal trachelectomy (RVT): patients' problems and
physicians' difficulties. *Arch Gynecol Obstet*, 296(3), 559-564.
<https://doi.org/10.1007/s00404-017-4463-0>.

3.1.2. Gibt es ein Muster für das Auftreten von Rezidiven nach RVT?

Alle vorliegenden Daten zu Rezidivraten nach RVT untermauern die onkologische Sicherheit der Methode. In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass die von einem erfahrenen Operateur durchgeführte RVT der radikalen Hysterektomie hinsichtlich ihrer Sicherheit nicht unterlegen ist. In keiner Studie wurde die Rate von 4% Rezidiven überschritten (Hertel et al., 2005; Plante et al., 2011; Ribeiro Cubal et al., 2011). Randomisierte Studie existieren aufgrund der ethischen Problematik allerdings nicht. Die Literatur und unsere eigenen Daten zeigen, dass Rezidive trotz strikter Einhaltung von Einschlusskriterien für die OP-Methode nicht vollständig zu vermeiden sind (Bentivegna et al., 2016). In unserem eigenen Kollektiv traten in den letzten 22 Jahren zehn Rezidive auf, von denen fünf einen unmittelbar der Krankheit geschuldeten tödlichen Ausgang nahmen. Um das Auftreten von Rezidiven besser zu verstehen und zu vermeiden, stellt sich die Frage, welche Faktoren die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs beeinflussen. In verschiedenen Studien wurden bereits histopathologische Charakteristika von Zervixkarzinomen bezüglich ihres Risikopotentials für das Auftreten von Rezidiven oder Metastasen analysiert (Whitney & Stehman, 2000). In mehreren Studien hat die Gynecologic Oncology Group (GOG) mögliche prognostische Faktoren für Zervixkarzinome untersucht (Tewari et al., 2014; Moore et al., 2016). Die Bedeutung der spezialisierten OP-Methode RVT wurde dabei bislang nicht berücksichtigt. Auch die veränderte Altersstruktur des RVT-Kollektivs wurde bislang in Studien zu Rezidiv- und Metastasierungsrate nicht gesondert untersucht. Auch aufgrund der Tatsache, dass die frühe Diagnose von Rezidiven die Prognose entscheidend beeinflusst, ist die Identifikation von potentiell begünstigenden Faktoren wichtig. Mit diesen zusätzlichen Informationen kann die Selektion von für die RVT geeigneten Patientinnen noch exakter erfolgen und die nachsorgende Früherkennung von Rezidiven verbessert

werden. Informationen über mögliche Risikofaktoren und prädiktive Marker sind für die Aufklärung der Patientinnen vor der endgültigen Entscheidung für die Therapieoption essentiell. Trotz unseres großen Patientinnenkollektivs konnte bislang kein eindeutiges Muster identifiziert werden, das Patientinnen für ein Rezidiv prädestinieren würde. Von den zehn Patientinnen mit Rezidiv, zeigten sieben ein zentrales Rezidiv, drei ein Rezidiv an der Beckenwand. Zwei Patientinnen wiesen zeitgleich eine Organmetastasierung auf. Das Rezidiv trat im Median nach 26,1 Monaten auf (range 3-108 Monate). Fünf Patientinnen wurden operiert, vier Patientinnen erhielten Chemotherapie. Die mittlere Follow-up-Zeit nach Rezidiv lag bei 76 Monaten (range 6-120 Monate). Weder die geringgradige Rezidivhäufung bei G3-Tumoren noch das vermehrte Auftreten von Rezidiven bei Adenokarzinomen war signifikant.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Mangler, M., Lanowska, M., Köhler, C., Vercellino, F., Schneider, A., Speiser, D. (2014). Pattern of recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 24(1),130-4. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000012>.

3.1.3. Zellzyklusregulatoren oder Ki67 als Rezidivmarker nach RVT?

Nachdem die Untersuchung von etablierten histopathologischen Charakteristika in unserer Studie als Marker für das Auftreten von Rezidiven nach RVT keine eindeutigen Hinweise erbracht hatte (Mangler et al., 2013), stellte sich die Frage, ob es andere Rezidiv-Prädiktoren geben könnte. Für junge Frauen nach RVT, die postoperativ die Möglichkeit einer Schwangerschaft haben, ist die Eingrenzung der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit für die Planung der Verwirklichung des Kinderwunsches von noch größerer Bedeutung und bedarf einer möglichst eindeutigen Risikoevaluation. Die Untersuchung von Zellzyklusregulatoren als möglichen zusätzlichen Markern zur Risikostratifizierung liegt nahe, da eine Dysregulation von Zellzyklusprozessen auf verschiedenen Ebenen die Tumorigenese initiieren und vorantreiben kann. In mehreren Studien zu kolorektalen, hepatozellulären, Mamma- und Bronchialkarzinomen wurden Zellzyklusregulatoren auf ihre Eignung als Prognosemarker untersucht – mit unterschiedlichen Ergebnissen (Viale et al., 1999; McClelland et al., 1999; Tannapfel et al., 2000; Betticher et al., 1996). Zusätzlich wurde der in vielen Tumorentitäten als prognostischer Marker etablierte Proliferationsmarker Ki67 untersucht (Denkert et al., 2015). Um die klinische Machbarkeit zu gewährleisten und den Zugang zu den Untersuchungen möglichst niedrigschwellig zu halten, wurden bewusst Routinemethoden wie die Immunhistochemie angewandt.

Da die Rezidivrate nach RVT sehr gering ist, standen nur wenige Präparatepaare (Präparat des Primärtumors und Tumorpräparat des Rezidivs) zur Verfügung. Um eine Vergleichbarkeit und statistisch ausreichende Auswertung zu ermöglichen, wurden die Proben nach dem Propensity Score im Verhältnis 1:4 zu bislang nicht rezidivierten Zervixkarzinomen nach RVT gematcht. Die Ergebnisdarstellung erfolgte deskriptiv. Lediglich bei den rezidivierten Adenokarzinomen zeigte sich eine deutlich geringere Cyclin D1-Expression als bei nicht-rezidivierten Adenokarzinomen, dieses Ergebnis

war signifikant. Alle anderen Marker zeigten nicht die erhofften Unterschiede, so dass sich auch in diesem Setting kein weiterer Rezidivmarker etablieren ließ. Auch bezüglich des Ansprechens auf die Rezidivtherapie hatte Ki67 keine Aussagekraft. Das Hauptproblem der vorliegenden Studie ist die zu geringe Fallzahl. Prinzipiell müssten die Untersuchungen an einer größeren Fallzahl weiter überprüft werden, um umfassendere Ergebnisse zu bekommen. Diese Schwäche in der Fallzahl ist aber unbedingt als eine Stärke der Methode RVT zu sehen, deren Einschlusskriterien und operative Grenzen naturgemäß so gewählt sind, dass möglichst wenige Rezidive auftreten.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Speiser, D., Jahn, M., Ingold Heppner, B., Lanowska, M., Blohmer, J.U., Grittner, U., Mangler, M. (2018). Expression of cell cycle regulators and ki67 in patients with recurrence of early cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*, 39(1), 76-83. <https://doi.org/10.12892/ejgo4135.2018>.

3.2. Schwangerschaft nach RVT

Wie unsere Daten und auch andere Studien zeigen, steht die Frage nach Schwangerschaft für Patientinnen, die per RVT behandelt werden, zunächst nicht im Vordergrund (Bentivegna et al., 2016). Dennoch ist eine Schwangerschaft trotz Karzinomoperation eines der Hauptziele der anspruchsvollen fertilitätserhaltenden Operation. 82% (268/327) unserer Patientinnen waren vor Diagnosestellung kinderlos und befanden sich zu 99% (326/327) im fertilen Alter. Die Frage nach Schwangerschaft kam erfahrungsgemäß im Laufe der Nachsorge nach ca. 12-18 Monaten auf (eigene, bisher unpublizierte Daten).

3.2.1. Fertilität und Schwangerschaft nach RVT

Nachdem die onkologische Sicherheit der RVT in mehreren Studien und mit eigenen Daten ausreichend belegt worden ist, rückten Fragestellungen zur Erfüllung eines Kinderwunsches stärker in den Fokus. Erste Daten von Daniel Dargent (Dargent et al., 2000) legten die Vermutung nahe, dass die Schwangerschaftsraten nach RVT sehr niedrig seien. Im Zuge weiterer, auch eigener Untersuchungen wurde aber schnell klar, dass die Schwangerschaftsraten nach RVT im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht signifikant vermindert waren. In unserem Kollektiv von RVT-Patientinnen lag die Schwangerschaftsrate zuletzt bei 75% - im Vergleich zu 60% bis 85% in der Normalbevölkerung (Raith-Paula et al., 2013). Entscheidend ist allerdings die Differenzierung, wieviele der Patientinnen tatsächlich eine Schwangerschaft anstreben: Zum Zeitpunkt der RVT gaben 121 (39%) der Befragten aus unserem Patientinnenkollektiv an, einen aktuellen Kinderwunsch zu haben. 65 (21%) Frauen, konnten sich vorstellen, zukünftig ein Kind bekommen zu wollen, 68 (22%) Frauen verneinten die Frage nach Kinderwunsch. 54 (18%) Frauen konnten die Frage nach

einem bestehenden Kinderwunsch zum Zeitpunkt der Befragung nicht beantworten (Schindler, 2015). Während die biologische Möglichkeit zur Schwangerschaft durch die RVT postoperativ gegeben ist, kann sich ein Großteil der Frauen erst nach vielen Monaten bis Jahren zur Verwirklichung des Kinderwunsches entschließen. Die Ursachen dieser Zurückhaltung sind multifaktoriell: Rezidivangst, Sorge um die Probleme einer Schwangerschaft und nicht zuletzt oft ein fehlender Partner spielen hier eine Rolle (eigene, bisher unpublizierte Daten).

Schwangerschaften nach RVT sind besonders und weisen spezifische Risiken auf. Das Hauptproblem von Schwangerschaften nach RVT ist die Frühgeburtlichkeit (Dargent et al., 2000). Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, der Verunsicherung der Schwangeren zu begegnen. Diese wird von dem Wissen um eine Risikoschwangerschaft verursacht, zumal die Situation auch vielen betreuenden Gynäkologen neu ist. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen gab es keine nationalen oder internationalen Leitlinien zum Management von Schwangerschaften nach RVT. Unsere Daten zu Schwangerschaftsverläufen, Häufigkeit von Komplikationen und Schwangerschaftsausgängen bildeten eine Grundlage für Handlungsempfehlungen zum Management von Schwangerschaften nach RVT für Schwangere und Kollegen, die durch Publikation im *Deutschen Ärzteblatt* auch einem breiten Publikum vermittelt wurden (Speiser et al., 2013). Zum Zeitpunkt der Publikation hatten 27 Patientinnen (45%) reife Kinder geboren. 15 (25%) der Neugeborenen wurden zwischen der 28. und 36. Schwangerschaftswoche und 3 (5%) vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren. Die Abortrate im ersten Trimester lag bei 8,3%, drei Patientinnen (5%) erlitten einen Spätabort.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Speiser, D., Mangler, M., Köhler, C., Hasenbein, K., Hertel, H., Chiantera, V., Gottschalk, E., Lanowska, M. (2011). Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy (RVT): a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer*, 21(9), 1635-9. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182230294>.

3.2.2. Reduziert der frühe totale Muttermundverschluss nach RVT die Frühgeburtsrate?

Bis zu 50% aller Schwangerschaften nach RVT enden vorzeitig. In der Normalbevölkerung liegt der Anteil der Frühgeburten in Europa dagegen bei 5% bis 11% (Schleußner, 2013). Frühgeburtlichkeit ist damit der entscheidende Risikofaktor für Frauen nach RVT, die ihren Kinderwunsch verwirklichen wollen. In unserem Kollektiv wurde ein Großteil der Kinder in für die weitere Entwicklung bereits relativ unkritischen, fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen geboren. Dennoch werden nach RVT bis zu 18% der Kinder vor der 32. SSW und immerhin noch etwa 5% der Kinder vor der vollendeten 27. SSW geboren. Vor allem letztere Gruppe hat ein hohes Risiko für persistierende Probleme (Saigal, 2014).

Biomechanisch ist die hohe Rate an Frühgeburten durch die operative Technik der RVT gut erklärbar: Durch die Entfernung von bis zu zwei Dritteln der Cervix uteri wird der Halteapparat des Uterus immanent geschwächt. Die zur Stabilisierung eingesetzte permanente Cerclage kann nicht in jedem Fall die anatomische Halteapparat-Funktion komplett übernehmen. Dennoch scheint die zervikale Insuffizienz per se nicht das alleinige Problem zu sein. Vielmehr erleiden die meisten der später zu früh Gebärenden einen vorzeitigen Blasensprung (PROM) oder stark vorzeitigen Blasensprung (PPROM), vermutlich ausgelöst durch ascendierende Infektionen. Größere Studien zum geburtshilflichen Ausgang nach Schlingenexzisionen zeigen, dass die reduzierte Zervixlänge nicht nur die Stabilität des Halteapparats reduziert, sondern auch ascendierende Infektionen und dadurch in der Folge PROM und PPRM begünstigt (Ortoft et al., 2010; Noehr et al., 2009; Brie et al., 2016).

Die Frage nach einer wirksamen Reduktion des Frühgeburtsrisikos nach RVT liegt daher nahe. Schon in unseren Empfehlungen zum Schwangerschaftsmanagement nach RVT wird der Stabilisierung der natürlichen Vaginalflora eine große Bedeutung

beigemessen: Die Scheidenflora als natürliche Keimbarriere sollte stabilisiert werden und ab der 14. SSW wird eine tägliche Messung des pH-Wertes empfohlen (Speiser et al., 2013). Stellt sich schon im ersten Trimenon eine extrem verkürzte Zervix von weniger als 10 mm Länge dar oder ist bei der Patientin anamnestisch eine zervikale Insuffizienz aus vorhergehenden Schwangerschaften bekannt, könnte – so unsere These – das Risiko der Frühgeburtlichkeit durch einen frühen totalen Muttermundverschluss (FTMV) reduziert werden. Obwohl diese Möglichkeit auch in der Literatur nach RVT oder Konisation bereits in Erwägung gezogen wird, existierten bislang keine Daten, die die Wertigkeit der Methode beleuchtet hätten. Wir haben die Daten unserer Patientinnen analysiert und eine Auswertung zum FTMV nach RVT vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass durch den Einsatz eines FTMV im direkten Vergleich zu einem gematchten Kontrollkollektiv ohne FTMV die Gesamtrate der Frühgeburten und auch die Rate der Frühgeburten zwischen der 28. und 32. SSW gesenkt werden konnten. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Mangler, M., Lanowska, M., Bartens, A., Schindler, A., Blohmer, J.U., Speiser, D. (2017). Closure of the cervical os in patients after fertility preserving treatment for early cervical cancer – results of a prospective observational study. *J Perinat Med*, 45(8), 941-945. <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0231>.

3.2.3. Neonatologisches Outcome nach RVT

Wie in den vorangehenden Arbeiten gezeigt werden konnte, sind die Schwangerschaftsraten nach RVT vergleichbar mit denen der Allgemeinbevölkerung. Allerdings sind alle Schwangerschaften nach RVT per se Risikoschwangerschaften und die Frühgeburtsraten mit den entsprechenden Risiken für Entwicklungsstörungen sind hoch. Bislang existierten wenige Daten dazu, ob die Technik der RVT das kindliche Outcome über die Frühgeburtlichkeit hinaus beeinflusst. Die operative Technik der RVT hat keinen Einfluss auf die uterine Blutzufuhr und kann somit als Ursache für die Frühgeburtlichkeit weitgehend ausgeschlossen werden (Klemm et al., 2005). Ein möglicher Effekt der anatomischen Veränderungen durch die Resektion von ca. der Hälfte des parazervikalen Gewebes wurde bislang nicht untersucht. In unserer Studie wurden Kinder untersucht, die zwischen 1997 und 2010 geboren wurden. Zur genauen Darstellung wurde eine Matched-Pair-Analyse mit Frühgeborenen aus der gleichen Schwangerschaftswoche durchgeführt. In die Studie wurden nur durch Kaiserschnitt entbundene Kinder eingeschlossen, da nach RVT aufgrund der neuen anatomischen Situation Entbindungen ausschließlich per Sectio caesarea durchgeführt werden können. Neben Vergleichen von APGAR, pH-Werten, Gewicht und Größe wurden Entwicklungsscores wie der Bayley Scales of Infant Development (BSID) ein Jahr nach Geburt bestimmt. Hier konnte kein Nachteil für Kinder von Müttern nach RVT festgestellt werden. Das Fehlen der Zervixbarriere scheint aber nicht nur die Mütter vor allem während der Schwangerschaft, sondern unmittelbar auch die Kinder zu beeinflussen. Es wurde eine (allerdings nicht signifikant) erhöhte Rate an neonatologischen Infektionen bei nach RVT geborenen Kindern gefunden. Insgesamt konnte durch die höhere Infektionsrate langfristig aber nicht nur kein zusätzliches Risiko für Kinder nach RVT, sondern im Gegenteil sogar ein Vorteil ausgemacht werden. Das bessere Outcome der Kinder nach RVT lässt sich

wahrscheinlich auf die sehr engmaschige Betreuung während der Schwangerschaft und die Entbindung in einem Perinatalzentrum Level 1 zurückführen. Insgesamt scheinen von der Betreuung der Schwangeren nach RVT entsprechend der von uns etablierten Leitlinien zum Schwangerschaftsmanagement nach RVT (Speiser et al., 2013) auch die Neugeborenen zu profitieren. Eine weitere Reduktion der Frühgeburtsraten könnte somit durch die noch konsequentere Vermeidung und Therapie von vaginalen Infektionen möglich werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit

Mangler, M., Speiser, D., Nguyen, B.D., Cremer, M., Koehler, C., Schneider, A., Lanowska, M. (2012). Neonatal outcome in infants of patients with radical vaginal trachelectomy. *J Perinat Med*, 40(5), 503-9. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0045>

4. Diskussion

4.1. Onkologische Betreuung von Patientinnen nach RVT

4.1.1. Stellenwert der qualifizierten Nachsorge und Abgrenzung zur Nachsorge nach Hysterektomie

Fertilitäts- und organerhaltende Operationen sind heutzutage fester Bestandteil der operativen Gynäkologie. Wie mehrere Studien zeigen konnten, spielt der Organerhalt bei gynäkologischen Erkrankungen eine zentrale Rolle für die Lebensqualität der Patientinnen. Das trifft vor allem auch auf onkologische Erkrankungen zu (Vitale et al., 2017; Letourneau et al., 2012; Chan et al., 2016; Klock et al., 2010; Shah et al., 2017). Die psychosexuellen Dysfunktionen nach radikalen gynäkologischen Krebsoperationen sowie die positive psychologische Bedeutung des Fertilitätserhalts durch RVT bei Patientinnen mit Kinderwunsch und Zervixfrühkarzinom wurden bereits beschrieben (Corney et al., 1993; Carter et al., 2005). Vor dem Hintergrund einer sich in immer spätere Lebensjahre verlagernden reproduktiven Phase von Frauen (destatis) bei gleichzeitig auch in jüngeren Jahren auftretenden gynäkologischen Malignomen spielt diese therapeutische Option eine zunehmende Rolle. Bedenken hinsichtlich der Gleichwertigkeit der onkologischen Sicherheit im Vergleich zu radikalen Operationen konnten durch verschiedene Studien mit krankheitsfreien Überlebensraten von 95% und Gesamtüberlebensraten von 97% ausgeräumt werden, die denen nach radikaler Hysterektomie entsprachen (Covens et al., 1999; Shepherd et al., 2006; Plante et al., 2011; Rob et al., 2011; Lanowska et al., 2011). Eine von unserer Arbeitsgruppe durchgeführte Befragung in gynäkologischen Kliniken deutschlandweit zeigte eine breite Kenntnis und Akzeptanz der operativen Methoden zum Fertilitätserhalt beim frühen Zervixkarzinom. Ungefähr ein Fünftel der antwortenden Kollegen verfügte über Ausstattung und Expertise, die RVT selbst durchzuführen (Mangler et al., 2013). Demnach wird die Methode aktuell von einer

kleinen Anzahl von Experten in Deutschland durchgeführt. Diese Beschränkung hat auch Auswirkungen auf die Nachsorge. Patientinnen nach RVT bilden eine Sondergruppe unter gynäkologisch-onkologischen Patientinnen im Follow-up. Im Vergleich zu Patientinnen nach radikaler Hysterektomie wird der psychologische Vorteil des Organerhalts in der frühen Nachsorgephase zur Belastung für die Patientinnen, da die Angst vor einem Rezidiv zunächst hoch ist und damit auch die Versuche der Konzeption reduziert sind. Zwischen sechs und 24 Monaten nach der Operation reduzieren sich die Vorbehalte der Patientinnen signifikant und entsprechend nimmt die Konzeptionsversuchsrate signifikant zu (Carter et al., 2001; Carter et al., 2007; eigene Daten, noch nicht publiziert). Die Expertise des nachsorgenden Gynäkologen auf dem Gebiet der RVT beschränkt sich jedoch nicht auf die besonderen psychologischen Aspekte. Da die routinemäßige sekundäre Hysterektomie bislang auch nach erfülltem Kinderwunsch nach RVT nicht empfohlen wird, ist die besondere Nachsorge nach RVT eine langfristige Herausforderung (Schneider et al., 2013).

Durch die anatomischen Besonderheiten der chirurgischen Technik ergeben sich für Patientinnen nach RVT spezifische Beschwerden, die sich auch von jenen radikal hysterektomierter Patientinnen unterscheiden. Nicht nur in unserem Kollektiv, sondern auch in den Untersuchungen von Kollegen zeigten sich hohe Raten von Dysästhesie und Lymphödemen. Im direkten Vergleich zu einem Kollektiv von hysterektomierten Patientinnen fielen diese jedoch nicht ausgeprägter aus (Froding et al., 2015). Es bleibt die Frage, ob diese Symptome nicht vielmehr Folgeerscheinungen der Lymphonodektomie sind. Zur Beantwortung dieser Frage vergleicht unsere Arbeitsgruppe aktuell in einer Studie die Beschwerden von Patientinnen nach RVT vs. radikaler Hysterektomie vs. alleiniger Lymphonodektomierter Patientinnen. Ein klarer Unterschied zur hysterektomierten Patientin findet sich bei der Patientin nach RVT

durch die intraoperative Formierung der Neoportio. In der Nachsorge kann diese anatomische Veränderung zu unterschiedlichen Schwierigkeiten und Beeinträchtigungen führen: Zunächst stellt sich die Neoportio oft anders dar und ist für den Ungeübten nicht immer einfach zu identifizieren. Auch die übliche Technik zur Früherkennung von auffälligen zervikalen Befunden, die Kolposkopie, muss anders bewertet werden. Im Zuge der Operation kann es zu Dislokationen der Grenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel im Bereich der Transformationszone kommen, was die Aussagekraft der Kolposkopie einschränken kann (Slama et al., 2017). Auch die Problematik der Zervikalstenose, die die Gewinnung valider PAP-Abstriche beeinflusst, ist spezifisch für die Nachsorgesituation nach RVT. Obwohl in einer Studie die Wertigkeit des PAP-Abstriches in der Nachsorge in Frage gestellt wurde (Brown et al., 2016), scheint die Kombination von PAP-Abstrich, Kolposkopie und HPV-Abstrich nach wie vor die beste Methode zu sein, um zentrale Rezidive frühzeitig zu entdecken (Lanowska et al., 2011). Zwischen 8,1% und 14,5% aller Patientinnen nach RVT sind von einer Zervikalstenose betroffen (Li et al., 2015; eigene Daten). Die dafür von anderen Autoren verantwortlich gemachte permanente Cerclage ist unserer Meinung nach nicht ursächlich, da alle Patientinnen unseres Kollektivs standardmäßig eine permanente Cerclage erhalten. Durch Dilatation konnten alle Stenosen therapiert werden. Da aber der Zeitpunkt des Auftretens der Stenosen und auch der Anteil rezidivierender Stenosen nach RVT stark differierte, bleibt die Frage, ob und inwieweit Stenosen generell verhindert werden können. Lösungen für dieses Problem, die nicht mit Vollnarkosen einhergehen, stehen noch aus. Ein individueller Heilversuch mit dem Einsatz eines selbst-expandierenden, Nitinol-gecoverten Stents war vielversprechend, kann aber aufgrund von Vorgaben des Medizinproduktegesetzes nicht weiterverfolgt werden (Grund et al., 2007).

Die mit RVT assoziierten Schwierigkeiten in der Nachsorge sollten auch beim Vergleich von RVT mit noch weniger invasiven Methoden wie der einfachen Trachelektomie oder der Konisation mit pelviner Lymphonodektomie berücksichtigt werden. Die Möglichkeit der Übertherapie der Patientinnen durch RVT mit onkologisch ungünstiger Risiko-Nutzen-Abwägung steht seit längerem im Raum. Einige Studien mit guten onkologischen Ergebnissen nach wenig radikaler operativen Therapie bei frühen Zervixkarzinomen sind bereits publiziert worden (Rob et al., 2008; Plante et al., 2013 und 2017). Aktuell rekrutieren vier multizentrische Studien, die genau diese Fragestellung untersuchen, eine davon (SIMRA, DRKS00006068; Bartens et al., 2014) an der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurde von unserer Arbeitsgruppe initiiert (SHAPE, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>; ConServ, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048853>; GOG278, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649089>). Die Ergebnisse dieser Studien werden zeigen, inwieweit die RVT auch weiterhin ihre Berechtigung haben wird oder durch weniger radikale Verfahren wie Konisation oder einfache Hysterektomie ersetzt werden kann.

4.1.2. Ist die Prädiktion von Rezidiven nach RVT möglich?

Die radikale vaginale Trachelektomie ist eine onkologisch sichere Therapiemethode von Zervixfrühkarzinomen bei Frauen, die einen Fertilitätserhalt wünschen. Die onkologische Sicherheit der Methode wurde in mehreren Studien ausführlich betrachtet und in Metaanalysen zusammengefasst (Schneider et al., 2012; Bentivegna et al., 2016). Die Auswertung eigener Patientinnendaten ergab für Frauen, die zwischen März 1995 und Oktober 2013 trachelektomiert wurden, bei einem medianen Follow-up von 43,3 Monaten eine rezidivfreie Überlebensrate von 97%. Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 169 Monate (95% KI: 174-180 Monate). Die 5-Jahres- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten für diese Patientinnen lagen bei 98%. 3% der

Patientinnen erlitten ein Rezidiv, die Mortalitätsrate nach fünf Jahren betrug 2% (Lanowska et al., 2011; Schindler, 2015). Diese Rezidiv- und Mortalitätsdaten sind vergleichbar mit denen anderer Studien (Plante et al., 2013; Diaz et al., 2008; Shepherd et al., 2006).

Bei näherer Betrachtung unseres Patientinnenkollektivs zeigt sich eine relative Häufung von Adenokarzinomen in der Gruppe der rezidierten Karzinome nach RVT (40%) im Vergleich zu einem Anteil von 26,8% Adenokarzinomen im Gesamtkollektiv jedoch ohne statistische Signifikanz für das Auftreten eines Rezidivs ($p=0,203$) (Mangler et al., 2013). In mehreren Studien konnte der adenomatöse im Vergleich zum plattenepithelialen Subtyp als prognostisch ungünstiger Risikofaktor identifiziert werden (Hertel et al., 2006), zuletzt sogar als signifikanter unabhängiger Faktor für ein schlechteres krankheitsfreies Überleben (Zusterzeel et al., 2016; Jung et al., 2017). Dies scheint vor allem für Patientinnen mit mittlerem oder hohem Risiko zuzutreffen (Chandeying & Hanprasertpong, 2017).

Fünf der zehn Patientinnen nach RVT, die in unserem Kollektiv ein Rezidiv erlitten, wiesen initial einen L1-Status auf. Es fand sich jedoch auch hier keine statistische Signifikanz zur Rezidivwahrscheinlichkeit ($p=0,329$). Eine R1-Situation nach initialer Konisation war signifikant mit dem Auftreten eines Rezidivs assoziiert ($p=0,043$). Unter den Patientinnen mit Rezidiv wies keine initial ein FIGO-Stadium IA1 auf (Schindler, 2015). Andere Studiengruppen konnten die schon bekannten Risikofaktoren wie Angioinvasion, größere Invasionstiefe und befallene parametranen Lymphknoten bestätigen (Withney et al., 2000; Delgado et al., 1990; Van de Putte et al., 2005). Bisher zeichnet sich somit kein klares Muster bei den etablierten tumorbiologischen Markern ab, das zur noch exakteren Triagierung von Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom in Risikogruppen beitragen könnte.

Es besteht daher dringender Bedarf an weiteren Ansätzen zur Identifikation von möglichen Prädiktoren. Der multifaktorielle Prozess der Tumorigenese wird durch Dysregulation von Zellzyklusprozessen initiiert (Alfsen et al., 2003). Für nicht-kleinzellige Bronchial-, Mamma- und kolorektale Karzinome konnte gezeigt werden, dass die Expression von verschiedenen Zellzyklusregulatoren ein Gradmesser für das klinische Ergebnis der betroffenen Patienten sein kann (Betticher et al., 1996; McClelland et al., 1999; Viale et al., 1999). Die immunhistochemische Untersuchung von p16, p21, pRb, Cyclin D1 und Ki67 an Primärtumoren und Rezidiven von mit RVT behandelten Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen erbrachte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Hauptgrund für die fehlende Signifikanz ist die geringe Fallzahl. Generell scheint die immunhistochemische Analyse von Zellzyklusregulatoren bei Zervixkarzinomen keine eindeutigen Ergebnisse zu bringen. Auch in anderen Studien wurden hier variierende Expressionsmuster gefunden, die keinen signifikanten Zusammenhang darstellen konnten (Milde-Langosch & Riethdorf, 2003; Alfsen et al., 2003). Der einzige Zellzyklusregulator, der in unserer Analyse ein signifikantes Ergebnis lieferte, war Cyclin D1, dessen nukleäre Expression in später rezidivierenden Karzinomen im Gegensatz zu nicht-rezidivierenden Karzinomen nicht vorhanden war ($p=0,037$). Ein ähnliches Ergebnis für Cyclin D1 konnte für CIN 3/HSIL im Vergleich zu normalem zervikalem Gewebe gefunden werden (Portari et al., 2013). Dennoch muss konstatiert werden, dass mit diesem Ansatz kein valider neuer prädiktiver oder prognostischer Marker für das Zervixfrühkarzinom etabliert werden konnte. Es bleibt somit die Frage, ob die zehn aufgetretenen Rezidive als Einzelfälle zu betrachten sind, deren Auftreten tatsächlich keinem biologischen Muster folgt. Nicht auszuschließen ist aber auch die Möglichkeit, dass die Mechanismen der Rezidiventstehung überhaupt nicht zu einer prädiktiv/prognostisch nutzbaren Über- oder Unterexpression von Zellzyklusregulatoren bei Zervixkarzinomen führen. Für die

Beratung von Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und potentiellen Kandidatinnen für die RVT bleibt deshalb die Empfehlung der strikten Einhaltung der bereits bekannten Einschlusskriterien sowie der empfohlenen Nachsorgemaßnahmen und -zeiträume zur Verhinderung bzw. Früherkennung eines Rezidivs bestehen.

4.2. Welche Risiken bestehen bei Schwangerschaften nach RVT?

4.2.1. Schwangerschaftsraten nach RVT und Probleme von werdenden Müttern und Neugeborenen

Zu einer substantiellen Bewertung der RVT insgesamt gehört die Beantwortung der Frage, in welchem Umfang die Methode eines ihrer zentralen Ziele, die wunschgemäße Schwangerschaft, erreicht. Dazu muss nicht nur die Schwangerschafts- und Baby-Take-Home-Rate analysiert werden. Eine exakte Beurteilung erfordert überdies die korrekte Referenzgröße. Hier ist vor allem die Rate der Frauen zu betrachten, die tatsächlich aktiv die Umsetzung ihres Kinderwunsches betreiben. Wie unsere eigenen Daten und auch die von Kollegen zeigen, sind nicht alle Frauen nach RVT trotz vorher kommunizierten Kinderwunsches bereit, diesen unmittelbar zu verwirklichen. Die psychologischen Effekte auf die Lebensqualität von Langzeitüberlebenden nach Krebserkrankungen sind noch nicht komplett verstanden. In mehreren Studien wurden patientenbezogene Endpunkte (Patient Reported Outcomes) nach fertilitätserhaltender Operation im Vergleich zu radikalen Therapieansätzen bei Zervixfrühkarzinomen untersucht (Carter et al., 2007; Carter et al., 2010), die keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Methoden ergaben. Diese psychologische Problematik allgemein spiegelt sich auch in der Umsetzung eines Kinderwunsches nach fertilitätserhaltender Operation wider. Der Kinderwunsch veränderte sich bei einigen Patientinnen über die Zeit des Nachsorgezeitraums signifikant. Bei unserer Befragung gaben 39% aller Frauen einen

aktiven Kinderwunsch an, während weitere 39% eine zukünftige Schwangerschaft zwar nicht ausschlossen, sich zum jetzigen Zeitpunkt aber noch nicht damit beschäftigen konnten (Schindler, 2015). Andere Autoren berichten von bis 43% bis zu 63% aller Frauen, die unmittelbar nach RVT einen Kinderwunsch angaben (Boss et al., 2005; Kasuga et al., 2016). In einer aktuellen Studie aus Japan wurde postoperativ eine Kinderwunschrates von 25% angegeben. Die Autoren schreiben diese niedrige Rate dem geringen Anteil an verheirateten Frauen in ihrer Studie zu (Okugawa et al., 2017). Viele Frauen fühlen sich nach der schwerwiegenden Diagnose und der großen Operation physisch und psychisch einer Schwangerschaft noch nicht gewachsen (Boss et al., 2005). Dies zeigt sich auch daran, dass nach RVT Interruptiones beschrieben wurden, in unserem Kollektiv bislang bei 4 Patientinnen. Damit hat die RVT einen zumindest temporären, paradoxen Effekt: Die Methode verhilft Frauen trotz Karzinomtherapie zu einer vergleichsweise normalen Fertilität. Zugleich verringert sie aber mittels psychologischer Effekte die Zahl derjenigen Frauen, die von diesem Fertilitätserhalt profitieren wollen.

Die Schwangerschaftsrate unter den Patientinnen unseres Kollektivs, die schwanger werden wollten, lag bei 75% (91/121). Dies entspricht etwa der erwarteten Schwangerschaftsrate in der Normalbevölkerung innerhalb eines Jahres, welche mit 60% bis 85% angegeben wird (Raith-Paula et al., 2013). In der Literatur gibt es schwankende Angaben zur Schwangerschaftsrates nach RVT zwischen 23% und 46%, was der mangelnden Abgrenzung zwischen Patientinnen mit und ohne Kinderwunsch zuzuschreiben sein dürfte (Dargent et al., 2000; Shepherd et al., 2006; Shepherd & Miliken, 2008; Plante et al., 2011; Zhang et al., 2017). In einer Arbeit wurde direkt auf die Frauen mit tatsächlichem Kinderwunsch Bezug genommen, hier ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 70% (Boss et al., 2005).

In unserem Patientinnenkollektiv nahmen lediglich 22 Frauen (24%) postoperativ reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch. Von diesen Frauen befanden sich sieben bereits präoperativ in reproduktionsmedizinischer Behandlung. Elf dieser Frauen wurden schwanger und sechs Kinder wurden geboren (Schindler, 2015). In der Literatur wurden Raten zwischen 33% und 81% an reproduktionsmedizinischer Unterstützung nach Trachelektomie berichtet (Bernardini et al., 2003; Okugawa et al., 2017). Ursachen für die ausbleibende Erfüllung eines Kinderwunsches waren bei unseren Patientinnen nicht mechanische Probleme der Neozervix oder Zervixstenosen. Die Gesamtrate an Zervixstenosen in unserem Patientinnenkollektiv lag bei 15%, was den Zahlen anderer Studien entsprach (Boss et al., 2005; Covens et al., 1999). Dennoch lag die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit Zervixstenose mit 69% etwas unter der des Gesamtkollektivs (75%) (eigene Daten, noch nicht publiziert). 22% der Schwangerschaften nach RVT endeten in unserem Patientinnenkollektiv in einem Abort im ersten Trimester. Diese Daten entsprachen jenen, die auch in der Normalbevölkerung beschrieben werden (Marquard et al., 2010; Farquharson et al., 2005), scheinen also nicht unmittelbar mit dem operativen Ergebnis der RVT zusammenzuhängen.

76 von 114 Schwangerschaften unserer Patientinnen endeten mit der Geburt eines lebensfähigen Kindes (67%). 54% der Kinder wurden reif nach der 37. SSW geboren, 24% zwischen der 32. und 36. SSW. 21% der Kinder wurde vor der 32. SSW geboren, 4 davon als frühe Frühgeborene zwischen der 24. und 28. SSW (Schindler, 2015). Damit liegt der Anteil an Frühgeburten nach RVT mit 46% deutlich über jenem der Normalbevölkerung in Deutschland, der mit 9,2% angegeben wird (Schleußner, 2013). Andere Studien und Metaanalysen zu Schwangerschaften nach RVT kommen zu ähnlichen Daten (26,6% bis 62%) (Boss et al., 2005; Beiner & Covens, 2007; Ribeiro Cubal et al., 2012). Die Problematik der Frühgeburtslichkeit lässt sich direkt aus der

anatomischen Situation nach RVT ableiten. Die resultierende zervikale Insuffizienz kann nicht allein durch die Einlage der permanenten Cerclage ausgeglichen werden. Der Begriff der zervikalen Insuffizienz ist allerdings hier nicht rein mechanisch zu verstehen: Die Verminderung von zervikalem Sekret und vermehrte subklinische, zervikale Infektionen scheinen den vorzeitigen und sehr vorzeitigen Blasensprung oftmals zu bedingen (Plante et al., 2005; Beiner & Covens, 2007; Ribeiro Cubal et al., 2012). Eine verminderte Durchblutung des Uterus nach RVT konnte in einer Studie ausgeschlossen werden (Klemm et al., 2005). Demzufolge ist die Hauptursache der Frühgeburtlichkeit nach RVT das Auftreten des vorzeitigen Blasensprungs bei Chorioamnionitis (Shepherd et al., 2001; Petignat et al., 2003; Bernardini et al., 2003; Ebisawa et al., 2013). Äußerst problematisch wird die Situation, wenn der Blasensprung unmittelbar vor Lebensfähigkeit des Kindes auftritt. In unserem Kollektiv kam es sechsmal zu dieser Situation, in allen Fällen musste eine Sectio parva durchgeführt werden.

Das Risiko der Frühgeburtlichkeit sollte mit den Patientinnen direkt und initial thematisiert werden, um eine gute Grundlage für eine fundierte Entscheidung herzustellen. Hierbei muss darauf hingewiesen werden, dass der Anteil später Spätaborte und sehr früher Frühgeburten mit jeweils 5% zwischen 24. und 28. SSW gering ist (noch nicht publizierte, eigene Daten; Boss et al., 2005).

Für die Aufklärung der Patientinnen sind auch die Daten zum Outcome der Neugeborenen von Müttern nach RVT relevant. Eine Stärke der Studie aus unserer Arbeitsgruppe (Mangler et al., 2012) ist die Tatsache, dass ein Vergleich mit einem Kontrollkollektiv derselben Schwangerschaftswochen stattgefunden hat. Mit diesen Daten konnte gezeigt werden, dass den Neugeborenen kein Nachteil durch die vorangegangene RVT der Mütter entstand. Die Probleme der früh geborenen Kinder

wie Entwicklungsstörungen entsprachen jenen, die für die entsprechenden Geburtswochen bekannt sind (Rettwitz-Volk, 2003; Stoll et al., 2004).

4.2.2. Möglichkeiten der Risikoreduktion

Das bedeutsamste Risiko nach RVT bleibt also die durch die anatomischen Veränderungen resultierende Frühgeburtlichkeit. Durch die zunehmende Erfahrung mit der Operationstechnik und der Betreuung von schwangeren Frauen nach RVT konnten Kriterien gefunden werden, die das Outcome einer Schwangerschaft beeinflussen können (Speiser et al., 2013). Diese Strategien gehen über die von einer anderen Studiengruppe anhand von drei Fallstudien verfassten Empfehlungen hinaus (Knight et al., 2010). Engmaschige Untersuchungen sollten entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien für eine Risikoschwangerschaft erfolgen, wobei digitale Untersuchungen auf ein Minimum reduziert und lediglich unter streng sterilen Kautelen erfolgen sollten. Dabei kommt vor allem der Überprüfung und Stabilisierung der Scheidenflora eine entscheidende Rolle zu. Die Patientinnen werden angeleitet, wöchentlich selbst den Scheiden-pH zu messen, der immer zwischen 4,0 und 4,5 liegen sollte. Pathologischer Scheidenflora sollte durch Einsatz von *L. acidophilus*-Kulturen supp. oder bei Keimnachweis gegebenenfalls durch die Gabe von Resistogramm-gerechter systemischer Antibiotikagabe begegnet werden. Der prophylaktische Einsatz von Antibiotika erscheint nicht sinnvoll (ACOG Practice Bulletin No. 120, 2011). Ob eine Progesterongabe sinnvoll ist, muss im Einzelfall überprüft werden. Allen Patientinnen sollte körperliche Schonung empfohlen werden, vor allem zwischen der 14. und 34. SSW. Je nach individueller Konstellation sollte auch ein Beschäftigungsverbot erwogen werden. Die Indikationen zur Krankenhauseinweisung und Lungenreifeinduktion entsprechen denen der gängigen Leitlinien (AWMF, 2006). Die elektive Sectio caesarea jenseits der 37. SSW sollte in

einem Perinatalzentrum Level I erfolgen, idealerweise in Anwesenheit eines mit der RVT-Operationstechnik vertrauten Gynäko-Onkologen, da es in Einzelfällen bei Sectiones zu verstärkten parametranen Blutungen im Bereich des ehemaligen OP-Gebiets kommt (eigene Daten, noch nicht publiziert). Bei Einhaltung dieser Managementempfehlungen zeigte sich retrospektiv, dass die Frühgeburtlichkeit reduziert werden konnte. Prospektiv randomisierte Studien verbieten sich aus ethischen Erwägungen.

Bei Konzentration auf die Zervixlänge und das geburtshilfliche Outcome erscheint es unter Umständen opportun, vom initial postulierten Konzept der RVT (Dargent et al., 1994) abzuweichen und immer mindestens 10 mm Restzervix zu belassen (Plante et al., 2005; Roman, 2005). Zur zusätzlichen Stabilisierung der Zervix bei bereits vorhandener permanenter Cerclage erwies sich der totale Muttermundverschluss durch Laser als sinnvoll (Sneider et al., 2014). Mit der initial von Saling propagierten Prozedur wird der Zervikalkanal komplett verschlossen, um so das Frühgeburtsrisiko zu vermindern (Saling, 1984). Einige Autoren haben das Konzept in Einzelfällen auch auf schwangere Patientinnen nach RVT angewandt und positive Ergebnisse erzielen können (Dargent et al., 2000; Bernardini et al., 2003; Plante et al., 2005). Dennoch war bislang komplett unklar, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft der Eingriff optimalerweise erfolgen sollte und ob alle Patientinnen von einem FTMV profitieren. Die möglichen Risiken des FTMV umfassen den iatrogen induzierten Blasensprung, Infektion und die zusätzliche Verdeckung der bereits schwer zu beurteilenden Zervix uteri nach RVT (Aust et al., 2007). Bisher gab es keine systematischen Untersuchungen zum Einsatz des FTMV nach RVT. In unserer Studie haben wir die Ergebnisse von zwölf Patientinnen retrospektiv zusammengefasst, bei denen nach Abschluss der 10. bis 17. SSW ein FTMV erfolgt war. Im Vergleich zu einer 76 Patientinnen umfassenden Kontrollgruppe konnte die Rate der Frühgeburten

insgesamt von 46% auf 33 % gesenkt werden. Die Rate der Frühgeburten zwischen der 28. und 32. SSW konnte von 24% auf 17% gesenkt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ergab sich aber keine Signifikanz. Daher sollte der FTMV bei nach RVT schwangeren Patientinnen aktuell nur zum Einsatz kommen, wenn die verbleibende Restzervixlänge deutlich unter 10 mm liegt, eine habituelle Abortneigung besteht oder bereits in einer vorhergehenden Schwangerschaft eine Frühgeburt durch Zervixinsuffizienz aufgetreten war (Speiser et al., 2013).

Die Ergebnisse der aktuell laufenden Studien zum notwendigen Ausmaß einer Operation bei Zervixfrühkarzinom werden einen entscheidenden Einfluss auf das weitere Management schwangerer Patientinnen haben (Willows et al., 2016). Sollte sich herausstellen, dass die RVT in einigen Fällen eine Übertherapie darstellt und hochdifferenzierte, kleine Zervixkarzinome bei Frauen mit Kinderwunsch zukünftig noch weniger radikal behandelt werden müssen, wird sich auch die Problematik der Frühgeburtslichkeit für die Patientinnen weiter entscheidend reduzieren lassen.

5. Zusammenfassung

Reproduktive Gesundheit nach überstandener Karzinomtherapie ist für Patientinnen von entscheidender Bedeutung und wesentlicher Bestandteil ihrer Lebensqualität. Vor allem viele junge Frauen erleben die Diagnose Zervixkarzinom mit dem Risiko des Organ- und Fertilitätsverlusts als Bedrohung ihrer weiblichen Identität. Dank chirurgischer Innovationen in den vergangenen drei Jahrzehnten im Bereich des Fertilitätserhalts ist es gelungen, den Patientinnen dabei eine Perspektive zu bieten. Die von Daniel Dargent eingeführte Methode der radikalen vaginalen Trachelektomie kombiniert die Reduktion der operationsbedingten Morbidität mit dem Fertilitätserhalt. Die Gleichwertigkeit der Methode hinsichtlich ihrer onkologischen Sicherheit mit radikaleren operativen Ansätzen ist in mehreren Studien eindeutig belegt worden. Die onkologische Sicherheit ist eine unabdingbare Voraussetzung dafür, eines der Hauptziele der RVT, die Umsetzung des Kinderwunsches, zu verwirklichen. Um diese auch im Follow-up gewährleisten zu können, sind qualifizierte Nachsorgeuntersuchungen essentiell. Das von unserer Arbeitsgruppe entwickelte, auf langjähriger Erfahrung mit der Operationsmethode basierende Nachsorgeprotokoll sichert den Standard der Untersuchungen im Follow-up. Durch Anwendung dieses Protokolls in gynäkologischen Praxen wird für die Patientinnen eine heimatnahe, transsektorale Versorgung möglich.

Trotz äquivalenter Überlebensraten im Vergleich zur radikalen Hysterektomie treten nach RVT vereinzelt Rezidive auf. In unseren Arbeiten konnten wir zeigen, dass das Rezidivauftreten weder mit bestimmten histopathologischen Faktoren noch mit der Expression von Zellzyklusregulatoren korreliert.

Die Möglichkeit von Schwangerschaften nach RVT ist eindeutig belegt, nicht zuletzt durch unsere Untersuchungen am weltweit größten Kollektiv von Patientinnen nach RVT. Es überrascht allerdings nicht, dass Schwangerschaften nach RVT bei

Patientinnen und Kollegen viele Fragen aufwerfen. Vor diesem Hintergrund haben wir Empfehlungen zum Schwangerschaftsmanagement entwickelt, die vor allem das Hauptproblem der Frühgeburtlichkeit thematisieren. Die Anwendung dieser Managementempfehlungen soll die Frühgeburtsrate reduzieren. Die Durchführung eines FTMV kann bei ausgewählten Patientinnen ebenfalls eine Risikoreduktion einer Schwangerschaft nach RVT bedeuten. Eine Untersuchung zur Auswirkung der mütterlichen RVT auf Neugeborene im Vergleich zu in derselben Woche geborenen Kindern von Müttern ohne Voroperation zeigte keine Nachteile für erstere.

In mehreren Studien wird aktuell die notwendige Radikalität der Therapie beim Zervixfrühkarzinom einer weiteren Prüfung unterzogen. Sollte sich die RVT in bestimmten Fällen als noch zu radikal erweisen, könnte die Reduktion des notwendigen OP-Ausmaßes eine weitere Verringerung des Frühgeburtsrisikos für künftige Patientinnen bedeuten.

6. Literaturverzeichnis

- ACOG Practice Bulletin No. 120 (2011). Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol*, 117(6),1472-83.
- Alfsen, G.C., Reed, W., Sandstad, B., Kristensen, G.B., Abeler, V.M. (2003). The prognostic impact of cyclin dependent kinase inhibitors p21WAF1, p27Kip1, and p16INK4/MTS1 in adenocarcinomas of the uterine cervix: an immunohistochemical evaluation of expression patterns in population-based material from 142 patients with international federation of Gynaecology and obstetrics stage I and II adenocarcinoma. *Cancer*, 98, 1880-9.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien (2012). AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage.<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>S1_Empfehlungen zum Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung, 015029.
- Aust, T., Herod, J., Macdonald, R., Gazvani, R. (2007). Infertility after fertility-preserving surgery for cervical carcinoma: the next challenge for reproductive medicine? *Hum Fertil*, 10(1), 21-4.
- Bartens, A., Speiser, D., Stiefel, J., Rosenthal, K., Lanowska, M., Mangler, M. (2014). Entwicklung SIMRA – Prospektive und randomisierende Therapieoptimierungsstudie zur Untersuchung der operativen Therapie bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 74.doi: 10.1055/s-0034-1388328.
- Beckmann, M.W., Mehlhorn, G., Thiel, F., Breuel, C., Fasching, P.A., Ackermann, S. (2005). Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Dtsch Arztebl*, 02(14), A-979 / B-825 / C-773.
- Beiner, M.E., Covens, A. (2007). Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* ,4(6), 353-61.
- Bentivegna, E., Gouy, S., Maulard, A., Chargari, C., Leary, A., Morice, P. (2016). Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*, 17(6), e240-53.
- Bentivegna, E., Maulard, A., Pautier, P., Chargari, C., Gouy, S., Morice, P. (2016). Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*,106(5), 1195-1211.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.032.
- Bernardini, M., Barrett, J., Seaward, G., Covens, A. (2003). Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol*,189(5),1378-82.
- Betticher, D.C., Heighway, J., Hasleton, P.S., Altermatt, H.J., Ryder, W.D., Cerny, T., Thatcher, N. (1996). Prognostic significance of CCND1 (cyclin D1)

- overexpression in primary resected non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*,73, 294-300.
- Blohmer, J.U., Lau, H.U. (1994). The beginning of gynecologic cytology for cancer diagnosis in Germany. *Zentralbl Gynakol*, 116(6), 365-7.
- Blohmer, J.U., Schmalisch, G., Klette, I., Grineisen, Y., Kohls, A., Guski, H., Lichtenegger, W. (1999). Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. *Acta Cytol*, 43(2),195-200.
- Bosch, F.X., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V. (2002). The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 55(4), 244-65.
- Boss, E.A., van Golde, R.J., Beerendonk, C.C., Massuger, L.F. (2005). Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol Oncol*, 99(3 Suppl 1), S152-6.
- Brie, C., Turck, M., Cheret, A., Morello, R., Benoist, G., Dreyfus, M. (2016). Case control study of obstetrical outcomes of conisation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 45, 192–7.
- Carter, J., Raviv, L., Sonoda, Y., Chi, D.S., Abu-Rustum, N.R. (2011). Recovery issues of fertility-preserving surgery in patients with early-stage cervical cancer and a model for survivorship: the physician checklist. *Int J Gynecol Cancer*, 21(1), 106-16. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182017989.
- Carter, J., Rowland, K., Chi, D., Brown, C., Abu-Rustum, N., Castiel, M., Barakat, R. (2005). Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol*, 97(1), 90-5.
- Carter, J. (2005) (2). Cancer-related infertility. *Gynecol Oncol*, 99 (3 Suppl 1), S122-3.
- Carter, J., Sonoda, Y., Abu-Rustum, N.R. (2007). Reproductive concerns of women treated with radical trachelectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 05(1), 13-6.
- Carter, J., Sonoda, Y., Baser, R.E., Raviv, L., Chi, D.S., Barakat, R.R., Iasonos, A., Brown, C.L., Abu-Rustum, N.R. (2010). A 2-year prospective study assessing the emotional, sexual, and quality of life concerns of women undergoing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for treatment of early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*,119(2), 358-65. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.07.016.
- Chan, J.L., Letourneau, J., Salem, W., Cil, A.P., Chan, S.W., Chen, L.M., Rosen, M.P. (2017). Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv*, 11(1), 58-63.
- Chandeying, N., Hanprasertpong, J. (2017). The prognostic impact of histological type on clinical outcomes of early-stage cervical cancer patients whom have been treated with radical surgery. *J Obstet Gynaecol*, 37(3), 347-354. doi: 10.1080/01443615.2016.1245279.

- Corney, R.H., Crowther, M.E., Eberett, H., Howells, A., Shepherd, J.H. (1993). Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery. *Br J Obstet Gynaecol*, 100(1), 73-78.
- Covens, A., Shaw, P., Murphy, J., DePetrillo, D., Lickrish, G., Laframboise, S., Rosen, B. (1999). Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer*, 86(11), 2273-9.
- Covens, A., Rosen, B., Murphy, J., Laframboise, S., DePetrillo, A.D., Lickrish, G., Colgan, T., Chapman, W., Shaw, P. (2002). How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*, 84(1), 145-9.
- Dargent, D., Brun, J.L., Roy, M., Mathevet, P., Remy, I. (1994). La Trachélectomie Élargie (T.E.) Une alternative à l'hystérectomy radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *Jobgyn*, 2, 285-292.
- Dargent, D., Martin, X., Sacchetoni, A., Mathevet, P. (2000). Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*, 88(8), 1877-82.
- Delgado, G., Bundy, B., Zaino, R., Sevin, B.U., Creasman, W.T., Major, F. (1990). Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 38, 352-357.
- Denkert, C., Budczies, J., von Minckwitz, G., Wienert, S., Loibl, S., Klauschen, F. (2015). Strategies for developing Ki67 as a useful biomarker in breast cancer. *Breast*, 24 Suppl 2, S67-72. doi: 10.1016/j.breast.2015.07.017.
- destatis, Statistisches Bundesamt, 2018, <http://www.destatis.de>, last accessed 09.11.2018
- Diaz, J.P., Sonoda, Y., Leitao, M.M., Zivanovic, O., Brown, C.L., Chi, D.S., Barakat, R.R., Abu-Rustum, N.R. (2008). Oncologic outcome of fertility sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 111, 255-60.
- Ebisawa, K., Takano, M., Fukuda, M., Fujiwara, K., Hada, T., Ota, Y., Kurotsuchi, S., Kanao, H., Andou, M. (2013). Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 131, 83-6.
- Farquharson, R.G., Jauniaux, E., Exalto, N; ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). (2005). Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod*, 20, 3008-3011.
- Frøding, L.P., Ottosen, C., Mosgaard, B.J., Jensen, P.T. (2015). Quality of life, urogynecological morbidity, and lymphedema after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 25, 699-706.

- Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland (2013). Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Haushalte/Mikrozensus/Geburtentrends5122203129004.pdf?__blob=publicationFile.
- Harper, D.M., DeMars, L.R. (2017). HPV vaccines - A review of the first decade. *Gynecol Oncol*, 146(1),196-204. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.04.004.
- Hildesheim, A., Hadjmichael, O., Schwartz, P., Wheeler, C.M., Barnes, W., Lowell, D.M., Willett, J., Schiffman, M. (1999). Risk factors for rapid onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 571-77.
- International Agency for Research on Cancer (IARC), 2018, <https://www.iarc.fr/>, last accessed 09.11.2018
- Jung, E.J., Byun, J.M., Kim, Y.N., Lee, K.B., Sung, M.S., Kim, K.T., Jeong, D.H. (2017). Cervical Adenocarcinoma Has a Poorer Prognosis and a Higher Propensity for Distant Recurrence Than Squamous Cell Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 27(6), 1228-1236. doi: 10.1097/IGC.0000000000001009.
- Kasuga, Y., Nishio, H., Miyakoshi, K., Sato, S., Sugiyama, J., Matsumoto, T., et al., Tanaka M. (2016). Pregnancy Outcomes After Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center. *Int J Gynecol Cancer*, 26(1), 163-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000571.
- Kainz, C., Gitsch, G., Heinzl, H., Breiteneker, G. (1995). Incidence of cervical smears indicating dysplasia among Austrian women during the 1980s. *Br J Obstet Gynaecol*, 102(7), 541-4.
- Klemm, P., Tozzi, R., Köhler, C., Hertel, H., Schneider, A. (2005) Does radical trachelectomy influence uterine blood supply? *Gynecol Oncol*, 96(2), 283-6.
- Klock, S.C., Zhang, J.X., Kazer, R.R. (2010). Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience. *Fertil Steril*, 94, 149–155. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.028.
- Knight, L.J., Acheson, N., Kay, T.A., Renninson, J.N., Shepherd, J.H., Taylor, M.J.O. (2010). Obstetric management following fertility-sparing radical vaginal trachelectomy for cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 30(8), 784-789.
- Koutsky, L. (1997). Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*, 102(5A), 3-8.
- Lanowska, M., Mangler, M., Spek, A., Grittner, U., Hasenbein, K., Chiantera, V., Hertel, H., Schneider, A., Köhler, C., Speiser, D. (2011). Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy - prospective study of 225 patients with early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 21(8), 1458-64

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0, 2014, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, [Stand: 09.11.2018]
- Letourneau, J.M., Ebbel, E.E., Katz, P.P., Katz, A., Ai, W.Z., Chien, A.J., et al., Rosen, M.P. (2012). Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*, 118, 1710–1717.
- Lonky, N.M. (2002). Risk factors related to the development and mortality from invasive cervical cancer clinical utility and impact on prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 29(4), 817-42.
- Mangler, M., Lanowska, M., Bartens, A., Schindler, A., Blohmer, J.U., Speiser, D. (2017). Closure of the cervical os in patients after fertility preserving treatment for early cervical cancer - results of a prospective observational study. *J Perinat Med*, 45(8), 941-945. doi: 10.1515/jpm-2016-0231.
- Mangler, M., Lanowska, M., Köhler, C., Vercellino, F., Schneider, A., Speiser, D. (2014). Pattern of recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 24(1), 130-4.
- Mangler, M., Zech, N., Schneider, A., Köhler, C., Marnitz, S. (2013). Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 - Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 73(3), 227-238.
- Mangler, M., Speiser, D., Nguyen, B.D., Cremer, M., Koehler, C., Schneider, A., Lanowska, M. (2012). Neonatal outcome in infants of patients with radical vaginal trachelectomy. *J Perinat Med*, 40(5), 503-9.
- Marquard, K., Westphal, L.M., Milki, A.A., Lathi, R.B. (2010). Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril*, 94, 1473-1477.
- McClelland, R.A., Gee, J.M., O'Sullivan, L., Barnes, D.M., Robertson, J.F., Ellis, I.O., Nicholson, R.I. (1999). p21(WAF1) expression and endocrine response in breast cancer. *J Pathol*, 188, 126-32.
- Mighty, K.K., Laimins, L.A. (2014). The role of human papillomaviruses in oncogenesis. *Recent Results Cancer Res*, 193, 135-48.
- Milde-Langosch, K., Riethdorf, S. (2003). Role of cell-cycle regulatory proteins in gynecological cancer. *J Cell Physiol*, 196, 224-44.
- Moore, K.N., Java, J.J., Slaughter, K.N., Rose, P.G., Lanciano, R., DiSilvestro, P.A. et al., Stehman, F.B. (2016). Is age a prognostic biomarker for survival among women with locally advanced cervical cancer treated with chemoradiation? An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis. *Gynecol Oncol*, 143(2), 294-301. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.08.317.

- Noehr, B., Jensen, A., Frederiksen, K., Tabor, A., Kjaer, S.K. (2009). Depth of cervical cone removed by loop electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 114, 1232–8.
- Okugawa, K., Kobayashi, H., Sonoda, K., Kaneki, E., Kawano, Y., Hidaka, N. et al., Kato K. (2017). Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*, 22(2), 340-346.
- Ortoft, G., Henriksen, T., Hansen, E., Petersen, L. (2010). After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 117, 258–67.
- Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. (2005). Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin*, 55(2), 74-108.
- Patel, A., Galaal, K., Burnley, C., Faulkner, K., Martin-Hirsch, P., Bland, M.J., et al., Naik, R. (2012). Cervical cancer incidence in young women: a historical and geographic controlled UK regional population study. *Br J Cancer*, 106(11), 1753-9.
- Petignat, P., Stan, C., Megevand, E., Dargent, D. (2004). Pregnancy after trachelectomy: a high-risk condition of preterm delivery. Report of a case and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 94(2), 575-7.
- Plante, M., Gregoire, J., Renaud, M.C., Roy, M. (2011). The vaginal radical trachelectomy; an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*, 121(2), 290-7.
- Plante, M., Gregoire, J., Renaud, M.C., Sebastianelli, A., Grondin, K., Noel, P., Roy, M. (2013). Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*, 23(5), 916-22.
- Plante, M., Renaud, M.C., Hoskins, I.A., Roy, M. (2005). Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol*, 98(1), 3-10.
- Plante, M., Renaud, M.C., Sebastianelli, A., Gregoire, J. (2017). Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 27(5), 1021-1027.
- Pinto, A.P., Crum, C.P. (2000). Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol*, 43, 352-62.
- Portari, E.A., Russomano, F.B., de Camargo, M.J., Machado Gayer, C.R., da Rocha Guillobel, H.C., Santos-Rebouças, C.B., Brito Macedo, J.M. (2013). Immunohistochemical expression of cyclin D1, p16Ink4a, p21WAF1, and Ki-67 correlates with the severity of cervical neoplasia. *Int J Gynecol Pathol*, 32, 501-8.

- Quinn, M.A., Benedet, J.L., Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Creasman, W.T., et al., Pecorelli, S. (2006). Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 95 Suppl 1, S43-103.
- Raith-Paula, E., Frank-Herrmann, P., Freund, G., Strowitzki, T., Sottong, U. (2013). *Natürliche Familienplanung*. 5. Auflage. Berlin: Springer. doi10.1007/978-3-642-29784-7.
- Rettwitz-Volk, W. (2003). Mortality and morbidity of preterm infants – a synopsis of the German Neonatal Census 2001. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 207, 143 – 7.
- Ribeiro Cubal, A.F., Ferreira Carvalho, J.I., Costa, M.F., Branco, A.P. (2012). Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol*, 2012, 936534. doi: 10.1155/2012/936534.
- Rob, L., Pluta, M., Strnad, P., Hrehorcak, M., Chmel, R., Skapa, P., Robova, H. (2008). A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 111, S116–20.
- Rob, L., Skapa, P., Robova, H. (2011). Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*, 12(2), 192-200.
- Roman, L.D. (2005). Pregnancy after radical vaginal trachelectomy: maybe not such a risky undertaking after all. *Gynecol Oncol*, 98, 1–2.
- Saigal, S. (2014). Functional outcomes of very premature infants into adulthood. *Semin Fetal Neonatal Med*, 19(2), 125-30. doi: 10.1016/j.siny.2013.11.001.
- Saling, E. (1984). Prevention of habitual abortion and prematurity by early total occlusion of the external os uteri. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 17(2-3), 165-70.
- Schindler, A (2015). *Langzeit-Follow-up nach radikaler vaginaler Trachelektomie*. Dissertationsschrift, Humboldt-Universität zu Berlin.
- Schleußner E. (2013). The prevention, diagnosis and treatment of premature labor. *Dtsch Arztebl Int.*, 110(13), 227-35
- Schneider, A., Chiantera, V., Reed, N., Morice, P., Rodolakis, A., Denschlag, D., Kesic, V. (2012). Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 22(4), 659-66.
- Shah, J.S., Guerra, R., Bodurka, D.C., Sun, C.C., Chisholm, G.B., Woodard, T.L. (2017). Factors influencing fertility-sparing treatment for gynecologic malignancies: A survey of Society of Gynecologic Oncology members. *Gynecol Oncol*, 147(3), 497-502.
- Shepherd, J.H., Milliken, D. (2008). Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 20(6), 395-400.

- Shepherd, J.H., Mould, T., Oram, D.H. (2001). Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG*, 108(8), 882-5.
- Shepherd, J.H., Spencer, C., Herod, J., Ind, T.E. (2006). Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG*, 113(6), 719-24.
- Sneider, K., Poulsen, M.Ø., Ottosen, C., Langhoff-Roos, J. (2014). Successful delivery after vaginal occlusion in addition to cerclage in a trachelectomy patient with recurrent second trimester pregnancy loss: a case report. *Clin Case Rep*, 2, 153–5.
- Sonoda, Y., Abu-Rustum, N.R., Gemignani, M.L., Chi, D.S., Brown, C.L., Poynor, E.A., Barakat, R.R. (2004). A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol*, 95(3), 534-8.
- Speiser, D., Malik, S., Lanowska, M., Bartens, A., Blohmer, J.U., Mangler, M. (2017). Follow-up after radical vaginal trachelectomy (RVT): patients' problems and physicians' difficulties. *Arch Gynecol Obstet*, 296(3), 559-564. doi: 10.1007/s00404-017-4463-0.
- Speiser, D., Jahn, M., Ingold Heppner, B., Lanowska, M., Blohmer, J.U., Grittner, U., Mangler, M. (2018). Expression of cell cycle regulators and ki67 in patients with recurrence of early cervical cancer. *Eur J Gyn Onc.* 38(1), 76-83. doi:10.12892/ejgo4135.2018.
- Speiser, D., Köhler, C., Schneider, A., Mangler, M. (2013). Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women. *Dtsch Arztebl Int*, 110(17), 289-95. doi: 10.3238/arztebl.2013.0289.
- Stoll, B.J., Hansen, N.I., Adams-Chapman, I., Fanaroff, A.A., Hintz, S.R., Vohr, B., Higgins, R.D., National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2004). Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*, 292, 2357 – 65.
- Tannapfel, A., Grund, D., Katalinic, A., Uhlmann, D., Köckerling, F., Haugwitz, U., Wasner, M., Hauss, J., Engeland, K., Wittekind, C. (2000). Decreased expression of p27 protein is associated with advanced tumor stage in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*, 89(4), 350-5.
- Tewari, K.S., Sill, M.W., Long, H.J. 3rd, Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., et al., Monk, B.J. (2014). Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 370(8), 734-43. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
- Tumorregister München, 2018, <https://www.tumorregister-muenchen.de>, last accessed 09.11.2018

- Van de Putte, G., Lie, A.K., Vach, W., Baekelandt, M., Kristensen, G.B. (2005). Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 99, 106-112.
- Viale, G., Pellegrini, C., Mazzarol, G., Maisonneuve, P., Silverman, M.L., Bosari, S. (1999). p21WAF1/CIP1 expression in colorectal carcinoma correlates with advanced disease stage and p53 mutations. *J Pathol*, 187, 302-7.
- Vitale, S.G., La Rosa, V.L., Rapisarda, A.M.C., Laganà, A.S. (2017). Fertility preservation in women with gynaecologic cancer: the impact on quality of life and psychological well-being. *Hum Fertil*, 18(2),261-263.
- Whitney, C.W., Stehman, F.B. (2000). The abandoned radical hysterectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *GynecolOncol*, 79, 350-356.
- Willows, K., Lennox, G., Covens, A. (2016). Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract*, 3, 9.
- Wright, J.D., Shah, M., Mathew, L., Burke, W.M., Culhane, J., Goldman, N., Schiff, P.B. Herzog, T.J. (2009). Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 115(18), 4118-26. doi: 10.1002/cncr.24461.
- Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut, Berlin, 2018, <https://www.krebsdaten.de/>, last accessed 09.11.2018
- Zhang, Q., Li, W., Kanis, M.J., Qi, G., Li, M., Yang, X., Kong, B. (2017). Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(28), 46580-46592.
- Zur Hausen, H. (1994). Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol*, 186, 131-56.
- Zur Hausen, H. (2002). Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2(5), 342-350.
- Zusterzeel, P.L., Pol, F.J., van Ham, M., Zweemer, R.P., Bekkers, R.L., Massuger, L.F., Verheijen, R.H. (2016). Vaginal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: Increased Recurrence Risk for Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 26(7), 1293-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000763.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein herzlicher Dank Herrn Professor Dr. med. Jens-Uwe Blohmer für seine stets großzügige Unterstützung und Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Vorhaben. Er hat mir durch präzisen Rat, hilfreiche Ideen und stete Diskussionsbereitschaft die Umsetzung dieses Projektes ermöglicht.

Herrn Professor Dr. med. Achim Schneider und Herrn Professor Dr. med. Christhardt Köhler danke ich für die wissenschaftliche Heranführung an das Thema Zervixfrühkarzinom und ihre konzeptionellen Anregungen.

Meinen Kolleginnen und Freundinnen Frau Privatdozentin Dr. med. Mandy Mangler und Frau Privatdozentin Dr. med. Malgorzata Lanowska danke ich für die inspirierende klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit und Unterstützung in allen Belangen.

Außerdem gilt mein Dank meinen Kolleginnen und Kollegen Maxi Jahn, Shazia Malik und Dr. med. Aaron Schindler für ihre wertvollen Beiträge zu unseren Studien.

Zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben überdies Frau Privatdozentin Dr. med. Barbara Ingold-Heppner, Frau Maren Thurow, alle Koautoren und viele weitere Kolleginnen und Kollegen, denen ich herzlich danken möchte.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei unseren Patientinnen für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an unseren Studien bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, ohne deren Zuspruch und Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre. Ihr sei diese Arbeit gewidmet.