

Aus der Klinik für Gynäkologie  
Campus Charité Mitte  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und radikaler vaginaler  
Trachelektomie – Analyse des parametranen Gewebes

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Clara Maria Eleonore Pitz

aus Rom (Italien)

Datum der Promotion: 18.09.2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	1
Abbildungsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abstract (deutsch) .....	6
Abstract (English) .....	8
1 Einleitung .....	10
1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms .....	10
1.2 Ätiologie .....	10
1.3 Tumortypisierung und Tumorstadien .....	11
1.4 Behandlungsmöglichkeiten .....	12
1.4.1 Operative Verfahren .....	12
1.4.2 Radikale vaginale Trachelektomie .....	13
1.4.3 Radikale abdominale Trachelektomie .....	17
1.4.4 Radiochemotherapie .....	18
1.4.5 Chemotherapie .....	18
1.5 Was ist das Parametrium? .....	18
1.6 Lokales Ausbreitungsmuster des Zervixkarzinoms .....	20
1.7 Onkologische Relevanz der Parametrien beim Zervixfrühkarzinom .....	22
1.8 Herleitung und Zielstellung der Arbeit .....	23
2 Studienkollektiv und Methoden .....	27
2.1 Studienpopulation .....	27
2.1.1 Einschlusskriterien .....	27
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	27
2.2 Operationsverfahren: Radikale vaginale Trachelektomie (RVT) .....	28
2.3 Operateure .....	29
2.4 Histopathologische Befundung .....	30

## Inhaltsverzeichnis

2.4.1	Aufarbeitung der Operationspräparate.....	30
2.4.2	Histopathologische Beurteilung.....	31
2.5	Berechnung der durchschnittlichen Parametriumlänge und des Parametriumgesamtolumens.....	33
2.6	Follow-up: Nachsorgeuntersuchungen .....	35
2.7	Datenerhebung.....	36
2.8	Ethische Grundlagen .....	38
2.9	Statistische Analyse .....	38
2.9.1	Durchführung der statistischen Datenanalyse.....	38
3	Ergebnisse .....	40
3.1	Charakteristika des Patientenkollektivs .....	40
3.1.1	Altersverteilung .....	40
3.1.2	Body-Mass-Index (BMI) .....	40
3.1.3	Reproduktiver Status .....	41
3.1.4	(Gynäkologische) Vorerkrankungen mit möglicher Narben- und Adhäsionsbildung im kleinen Becken.....	42
3.2	Histologische Daten.....	42
3.2.1	Horizontale Tumorgöße und Tumordinvasionstiefe .....	42
3.2.2	FIGO-Stadium.....	43
3.2.3	Tumorentität und Differenzierungsgrad (Grading).....	44
3.2.4	L-, V-, Pn- und R-Status der RVT-Präparate .....	45
3.3	Operative Daten .....	45
3.3.1	Operateure.....	45
3.3.2	Operationsdauer .....	46
3.3.3	Lymphadenektomie.....	47
3.4	Parametriem .....	48
3.5	Postoperative Empfehlungen und Therapieplanänderungen.....	50
3.5.1	Empfehlung zur Hysterektomie .....	50

## Inhaltsverzeichnis

3.5.2	Empfehlung zur adjuvanten Therapie .....	51
3.6	Einfluss individueller Patienteneigenschaften auf die resezierte Parametriumgröße .....	51
3.6.1	Einfluss des Alters der Patientin auf die resezierte Parametriumgröße .....	51
3.6.2	Einfluss des Body-Mass-Index der Patientin auf die resezierte Parametriumgröße .....	52
3.6.3	Einfluss des reproduktiven Status auf die resezierte Parametriumgröße .....	53
3.6.4	Einfluss gynäkologischer Vorerkrankungen auf die resezierte Parametriumgröße .....	54
3.6.5	Einfluss der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die resezierte Parametriumgröße .....	55
3.6.6	Einfluss der Tumorgöße sowie der Tumordinvasionstiefe (Stromainfiltration) auf die resezierte Parametriumgröße .....	56
3.6.7	Einfluss des FIGO-Stadiums auf die resezierte Parametriumgröße .....	57
3.6.8	Einfluss der Tumorentität auf die resezierte Parametriumgröße .....	58
3.7	Einfluss äußerer Faktoren auf die resezierte Parametriumgröße .....	59
3.7.1	Einfluss des Operationsortes auf die resezierte Parametriumgröße .....	59
3.7.2	Einfluss des Wochentages auf die resezierte Parametriumgröße .....	61
3.7.3	Einfluss der Operationsdauer auf die resezierte Parametriumgröße .....	61
3.7.4	Einfluss des Operateurs auf die resezierte Parametriumgröße .....	62
3.7.5	Einfluss des Ausbildungsstands des Operateurs auf die resezierte Parametriumgröße .....	64
3.8	Follow-up .....	65
3.9	Rezidivfreies Überleben .....	65
3.10	Ereignisfreies Überleben (= Überlebenszeit ohne auffällige Befunde in der Nachsorge) .....	67
3.10.1	Einfluss der resezierten Parametriumgröße auf den Verlauf der Nachsorge .....	68
3.10.2	Einfluss des Operationsortes auf den Verlauf der Nachsorge .....	69

## Inhaltsverzeichnis

4	Diskussion.....	71
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	71
4.1.1	Parametrium .....	71
4.1.2	Welche Parameter bestimmten die resezierte Parametriumgröße?.....	74
4.1.3	Residualtumor im RVT-Präparat.....	74
4.1.4	Follow-up – Rezidiv.....	75
4.1.5	Follow-up – ereignisfreies Überleben.....	76
4.2	Ausblick auf weniger invasive Verfahren: Konisation und einfache Trachelektomie.....	77
4.3	Neoadjuvante Therapieverfahren .....	80
4.4	Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	81
4.5	Vorschlag zur Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung der Parametrien am RVT-Präparat.....	83
5	Zusammenfassung.....	84
	Literaturverzeichnis .....	86
	Anhang .....	98
	Eidesstattliche Versicherung .....	100
	Lebenslauf.....	101
	Danksagung .....	103

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Komplikationen der RVT. Quelle: nach Lanowska M. et al. 2011 (34) .....	15
Tabelle 2: Schwangerschaftsverlauf von 68 Frauen nach RVT. Quelle: nach Mangler M. et al. 2012 (37) .....	16
Tabelle 3: Übersicht der TNM-Kategorien und entsprechenden FIGO-Stadien. Quelle: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, 2010 (105) .....	32
Tabelle 4: Übersicht BMI-Verteilung (kg/m <sup>2</sup> ) innerhalb des Kollektivs. ....	41
Tabelle 5: (Gynäkologische) Vorerkrankungen.....	42
Tabelle 6: FIGO-Stadium der 122 RVT-Patientinnen. ....	44
Tabelle 7: erweiterte Tumorklassifikation. ....	45
Tabelle 8: Operateure mit jeweiliger Anzahl an durchgeführten RVTs. ....	46
Tabelle 9: Beschreibung der Parametrien im pathologischen Befund. ....	48
Tabelle 10: Kategoriale Einteilung der Parametrien. ....	50
Tabelle 11: Zusammenhang FIGO-Stadium und resezierte Parametriumgröße.....	58
Tabelle 12: Zusammenhang Spezialisierung und resezierte Parametriumgröße. ....	63
Tabelle 13: Gruppenbildung anhand der Größe des resezierten Parametriums.....	68
Tabelle 14: Vorschlag standardisierte Parametriumaufarbeitung .....	83
Tabelle 15: Übersicht Charakteristika Studienkollektiv. ....	98

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht verschiedener operativer Verfahren. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C. M. ....	13
Abbildung 2: Schematisierte Darstellung des Parametriums. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C.M. ....	20
Abbildung 3: Schematisierte Darstellung des Parametriums auf der linken RVT- Präparatseite. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C. M. ....	31
Abbildung 4: Fotografie eines aufgekorkten RVT-Präparates. Quelle: Mangler M. ....	31
Abbildung 5: Altersverteilung der 122 RVT-Patientinnen. ....	40
Abbildung 6: Reproduktiver Status der Patientinnen vor RVT. ....	41
Abbildung 7: Residualtumor im RVT-Präparat? ....	43
Abbildung 8: Vorhandene Tumorentitäten. ....	44
Abbildung 9: Dauer RVT + Lymphadenektomie. ....	47
Abbildung 10: Resezierte Parametriumvolumina bei 74 RVT-Patientinnen. ....	49
Abbildung 11: Resezierte Parametriumvolumina in Kubikzentimetern getrennt nach Präparatseite. ....	49
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der resezierten Parametriumgröße. ....	52
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen BMI und resezierter Parametriumgröße. ....	53
Abbildung 14: Zusammenhang der Paritätenanzahl und der resezierten Parametriumgröße. ....	54
Abbildung 15: Zusammenhang (gynäkologische) Vorerkrankungen im kleinen Becken und resezierte Parametriumgröße. ....	55
Abbildung 16: Zusammenhang Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und resezierte Parametriumgröße. ....	56
Abbildung 17: Zusammenhang Tumorgröße und resezierte Parametriumgröße. ....	57
Abbildung 18: Zusammenhang Tumordinvasionstiefe und resezierte Parametriumgröße. .....	57
Abbildung 19: Zusammenhang Tumorentität und resezierte Parametriumgröße. ....	58
Abbildung 20: Zusammenhang Operationsort und resezierte Parametriumgröße. ....	59
Abbildung 21: Vorhandene Angaben zum Parametrium im pathologischen Befundbericht nach Standort. ....	60

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 22: Zusammenhang Operations-Wochentag und resezierte Parametriumgröße.....	61
Abbildung 23: Zusammenhang Dauer RVT + Lymphadenektomie und resezierte Parametriumgröße.....	62
Abbildung 24: Zusammenhang Operateur und resezierte Parametriumgröße. ....	63
Abbildung 25: Zusammenhang Ausbildungsstand Operateur und resezierte Parametriumgröße.....	65
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben. ....	67
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben. ....	68
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben getrennt nach resezierter Parametriumgröße. ....	69
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben getrennt nach Operationsort.....	70
Abbildung 30: Studiendesign der aktuell laufenden SIMRA-Studie (104). Quelle: Mangler M.....	79
Abbildung 31: Schematisierte Darstellung des Parametriums auf der linken RVT-Präparatseite mit Angabe der Länge (L), Höhe (H) und Dicke (D) des parametranen Gewebes. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C. M.....	83



## Abkürzungsverzeichnis

A. iliaca interna .....	Arteria iliaca interna
A. uterina .....	Arteria uterina
A. iliaca externa .....	Arteria iliaca externa
BMI .....	Body-Mass-Index
bspw. ....	beispielsweise
bzw. ....	beziehungsweise
ca.....	circa
CBF .....	Campus Benjamin Franklin
CCM .....	Campus Charité Mitte
CIN .....	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
d. h. ....	das heißt
DGGG .....	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
FIGO.....	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G .....	Grading
GHS.....	Global health status
h .....	Stunden
HIV .....	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV .....	Humanes Papillomavirus
IQR .....	Interquartil range
ITC.....	Isolierte Tumorzellen
LAVH .....	Laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
LAVRH.....	Laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie
LEER .....	Lateral erweiterte endopelvine Resektion
Lig. cardinale .....	Ligamentum cardinale
Lig. latum .....	Ligamentum latum
L-Status .....	Status der Lymphgefäßinvasion
Max.....	Maximum
Min.....	Minuten
min.....	mindestens
Min.....	Minimum
mm .....	Millimeter
MRT.....	Magnetresonanztomographie

## Abkürzungsverzeichnis

M-Status .....	Status der Fernmetastasen
N-Status.....	Status der Lymphknotenmetastasen
OP .....	Operation
Pap-Abstrich .....	Papanicolaou-Abstrich
Pn-Status.....	Status der Perineuralscheideninvasion
QOL.....	Quality of life
RAH.....	Radikale abdominale Trachelektomie
R-Status.....	Status der Resektionsränder
RVT .....	Radikale vaginale Trachelektomie
SAP .....	SAP Krankenhausinformationssystem
SD .....	standard deviation
SNP .....	Single Nucleotide Polymorphism
SSW .....	Schwangerschaftswoche
TMMR.....	Totale mesometriale Resektion
u. a. ....	unter anderem
VAIN .....	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
vs.....	versus
V-Status.....	Status der Gefäßinvasion
WHO.....	World Health Organization
z. B. ....	zum Beispiel

## Abstract (deutsch)

**Einleitung:** Die radikale vaginale Trachelektomie (RVT) stellt eine revolutionäre fertilitätserhaltende Behandlungsoption für junge Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom dar. Aufgrund von hohen Frühgeburtsraten und nicht zu unterschätzenden operativen Komplikationen ist die RVT jedoch nicht unumstritten. Die Morbidität wird dabei u. a. durch die Parametrienresektion bedingt. Die onkologische Relevanz der Parametrektomie im Frühstadium des Zervixkarzinoms ist derzeit unklar. Nur wenige Studien haben bis dato das resezierte parametranes Gewebe der RVT standardisiert untersucht. Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die Größe der Parametrien von RVT-Präparaten zu bestimmen. Gleichzeitig sollen die Einflussfaktoren auf die Parametriengröße untersucht und abschließend der Einfluss der resezierten Parametriengröße auf das onkologische Outcome des Kollektivs beurteilt werden.

**Methodik:** Das Studienkollektiv umfasst 122 Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom, die im Zeitraum von Mai 2010 bis Dezember 2014 an zwei verschiedenen Standorten der Charité-Universitätsmedizin Berlin eine RVT in Kombination mit einer pelvinen Lymphadenektomie erhielten. Die Daten wurden retrospektiv aus den elektronischen Krankenakten der Patientinnen extrahiert und mit Fokus auf das parametranes Gewebe ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics 24. Sie beinhaltete neben den deskriptiven Analysen auch den Mann-Whitney-U-Test, den Kruskal-Wallis-Test, den Wilcoxon-Test, die Rangkorrelation nach Spearman sowie die Kaplan-Meier-Methode.

**Ergebnisse:** Der pathologische Befundbericht beinhaltete in nur 37,7% der Fälle eine detaillierte Beschreibung der Parametrien, in 18,9% der Fälle wurde das Parametrium unpräzise als „spärlich“ beschrieben, in 4,9% der Fälle wurde kein Parametrium reseziert und in 38,5% gab es im pathologischen Befund keinerlei Angaben zum parametranen Gewebe. Insgesamt konnte eine Parametrektomie bei 56,6% der Patientinnen erreicht werden. Dabei stellte sich ein signifikanter Einfluss des BMIs, des Operateurs und des Operationsortes auf die resezierte Parametriengröße dar. In einer medianen Follow-up-Zeit von 23 Monaten (IQR: 13,3 – 37) trat ein Rezidiv auf (0,82%, 1/122). Es fand sich keine Assoziation zwischen der resezierten Parametriengröße und dem onkologischen Outcome der Patientinnen. Das einzige Rezidiv trat bei einer Patientin mit reichlich resezierten Parametrium auf.

**Schlussfolgerungen:** Die vorliegenden Daten zeigen sowohl eine Heterogenität der Größe der Parametrienresektion als auch eine uneinheitliche, unvollständige Befundung der RVT-Präparate. In unserer Analyse lässt sich kein Vorteil für die Patientinnen erkennen, bei denen viel parametranes Gewebe reseziert wurde. Damit lässt sich die Fragwürdigkeit der Parametrektomie beim Zervixfrühkarzinom unterstreichen. Die histopathologische Aufarbeitung des parametranen Gewebes am RVT-Präparat sollte standardisiert erfolgen. Dadurch soll die Vergleichbarkeit der Resektate gewährleistet werden, damit zukünftig validere Aussagen zur Relevanz der Parametrienresektion beim Zervixfrühkarzinom getroffen werden können.

## Abstract (English)

**Introduction:** The radical vaginal trachelectomy represents a revolutionary fertility-preserving method for young patients with cervical cancer. However, the operative procedure is not undisputed because of its high rate of preterm delivery and intra-operative complications. The morbidity associated with RVT is partly due to the resection of the parametria whereas the oncological relevance of the parametrectomy in early cervical cancer is still unclear. Only few studies have examined the resected parametrial tissue in RVT-specimen on a standardised basis. The aim of this study is to determine the size of the parametria of RVT-specimen and to identify the factors which affect the final dimensions of the resected tissues. Furthermore, we analyse the impact of the size of the resected parametrium on the oncological outcome of the patients.

**Methods:** 122 patients with early cervical cancer were included in the study. Between 05/2010 and 12/2014 all patients were treated by RVT and pelvic lymphadenectomy in two different centres of Charité-Universitätsmedizin Berlin. Patient data were extracted retrospectively from electronic medical records focussing on the parametrium. Statistical analysis was performed by using IBM® SPSS® Statistics 24 including the Mann-Whitney-U-test, the Kruskal-Wallis-test, the Wilcoxon-test, the Spearman rank correlation and the Kaplan-Meier-method.

**Results:** The pathology reports revealed in only 37.7% a detailed description of the parametria, in 18.9% the parametria was imprecisely described as “scarce”, in 4.9% no parametrial tissue was resected and in 38.5% information about the parametria was completely missing. In total, a parametrectomy was achieved in 56.6% of the patients. Thereby the size of the resected parametria was significantly associated with the BMI of the patients, the surgeon and the centre of surgery. Within a median follow-up of 23 months (IQR: 13.3 – 37) one recurrence occurred (0.82%, 1/122). The resected size of the parametria was not associated with the oncological outcome of the patients. The only recurrence occurred in a patient with abundantly resected parametrium.

**Conclusions:** Our data suggest heterogeneity within the amount of resected parametrium and show inconsistent and incomplete information about the parametrium in the pathological report. There was no evident benefit for the patients with large resected parametria. This emphasizes the questionable value of parametrectomy in early cervical cancer. The histological examination of the parametrial tissue of RVT-specimen should

## Abstract (English)

be standardised to assure the comparability of future samples. Thus, it will be possible to draw more valid conclusions about the relevance of the parametrectomy in early cervical cancer.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist die vierthäufigste Krebsart bei Frauen weltweit. Betrachtet man beide Geschlechter zusammen belegt das Zervixkarzinom Platz sieben der häufigsten Tumorentitäten weltweit. Im Jahr 2012 gab es weltweit etwa 528.000 Neuerkrankungen. Vor allem in weniger entwickelten Regionen, beispielsweise Ost- und Südafrika oder Asien, ist sowohl die Inzidenz als auch Mortalität des Zervixkarzinoms besonders hoch. GLOBOCAN-Schätzungen zufolge verstarben im Jahr 2012 weltweit insgesamt etwa 266.000 Frauen am Zervixkarzinom. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate weltweit wurde 2012 auf 6,8 pro 100.000 Frauen geschätzt (1).

In Deutschland gab es im Jahr 2014 4.540 Frauen, die von der Neudiagnose Zervixkarzinom betroffen waren. Damit liegt das Zervixkarzinom auf Rang zwölf der häufigsten Krebserkrankungen der Frau in Deutschland. Die höchsten Erkrankungsraten wurden vom Robert Koch-Institut für Frauen zwischen 35 und 60 Jahren verzeichnet. Das mittlere Erkrankungsalter für das bereits invasive Zervixkarzinom liegt in Deutschland bei 53 Jahren. Damit liegt es 16 Jahre unter dem Durchschnittserkrankungsalter für Krebs insgesamt (2). Der Anteil an betroffenen Frauen im fertilen Alter unter 40 Jahren betrug im Jahr 2012 18,2% (1).

60% aller invasiven Karzinome werden in Deutschland in einem frühen Stadium (T1) entdeckt, nur 6% im fortgeschrittenen Stadium T4 (2). Dieses wird vor allem auf das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm, welches allen jungen Frauen ab 20 Jahren angeboten wird, zurückgeführt (3). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom in Deutschland beträgt 69% (2).

## 1.2 Ätiologie

Eine persistierende Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) gilt heutzutage als anerkannter Hauptrisikofaktor für die Erkrankung Zervixkarzinom. Bei 99,7% der weltweiten Erkrankungsfälle konnte eine Infektion mit HPV nachgewiesen werden (4). Dabei kommen vor allem folgende HPV-Subtypen in absteigender Häufigkeit vor: HPV16, 18, 58, 33, 45, 31, 52, 35, 59, 39, 51 und 56. HPV16 wurde bei etwa 57% aller Zervixkarzinomerkrankungen und HPV18 bei 16% der betroffenen Frauen gefunden.

## Einleitung

Dabei gab es einen Unterschied zwischen den histologischen Tumorarten: Beim Plattenepithelkarzinom wurde vor allem HPV16 nachgewiesen und beim Adenokarzinom im Gegensatz dazu vor allem HPV18 (5).

Nachfolgende Faktoren konnten in verschiedenen Studien ebenfalls als Risikofaktoren identifiziert werden:

- Frühe sexuelle Aktivität und wechselnde Sexualpartner (6)
- Immunsuppression, beispielsweise durch eine HIV-Infektion (7)
- Tabakrauchen, insbesondere für das häufigere Plattenepithelkarzinom (8)
- Weitere genitale Infektionen, beispielsweise mit Chlamydia trachomatis (9, 10)
- Niedriger sozioökonomischer Status (11)
- Junges Alter für Erstgebärende und hohe Geburtenzahl (12)
- Einnahme oraler Kontrazeptiva (13)
- Unzugänglichkeit zu Screening-/Vorsorgemaßnahmen (6).

Es wird davon ausgegangen, dass die Risikofaktoren, die das sexuelle Verhalten betreffen, über eine erhöhte HPV-Exposition und -Infektionsrate wirken (14). Darüber hinaus sind genetische Faktoren als Ursache des Zervixkarzinoms Gegenstand der aktuellen Forschung. Es wird vermutet, dass genetische Aspekte das Risiko für eine Zervixkarzinomerkrankung bzw. die Suszeptibilität für einer chronischen HPV-Infektion erhöhen. Die aktuelle S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom gibt einen Überblick über genetische Variationen (SNPs=Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismen), die die Tumorentstehung möglicherweise beeinflussen (15).

### 1.3 Tumortypisierung und Tumorstadien

Die Tumortypisierung des Zervixkarzinoms erfolgt anhand der WHO-Klassifikation (16). Der Großteil aller Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome. Sie machen aktuell etwa 71% aller Zervixkarzinome aus (17). In den letzten Jahren wurde ein Anstieg der Inzidenz der Adenokarzinome beobachtet. Während der Anteil der Adenokarzinome an allen histologischen Typen in den 60er Jahren nur 6% betrug (18), fanden Adegoke et al. für das Jahr 2007 einen Anteil von 25%. Die Arbeitsgruppe konnte für die Zeitspanne von 1973 bis 2007 für Adenokarzinome eine Zunahme der Inzidenzrate um 32,2% von



## Einleitung

1,09/100.000 Frauen auf 1,44/100.000 Frauen feststellen. Gleichzeitig nahm die Inzidenzrate für Plattenepithelkarzinome um 61,1% von 10,28/100.000 Frauen auf 3,97/100.000 Frauen ab (19). Diese Ergebnisse entsprechen denen weiterer Studien (20). Darüber hinaus gibt es weitere seltene Tumortypen, beispielsweise adenosquamöse Karzinome, neuroendokrine Karzinome und klarzellige Karzinome. Von allen Tumorentitäten des Zervixkarzinoms sind besonders neuroendokrine Tumore gefürchtet, da sie eine vergleichsweise schlechte Prognose aufweisen (21).

Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der klinischen FIGO-Klassifikation und der UICC/TNM-Klassifikation (105). Als Zervixfrühkarzinom werden Karzinome aus den FIGO-Stadien IA, IB1 und ausgewählte IIA1 bezeichnet. Äquivalent werden auch folgende Bezeichnungen verwendet: frühes Zervixkarzinom oder lokal begrenztes Zervixkarzinom (15).

### 1.4 Behandlungsmöglichkeiten

Für die Behandlung des Zervixkarzinoms liegen stadienabhängig verschiedene operative, strahlen- und chemotherapeutische Modalitäten vor. Laut S3-Leitlinie soll die Auswahl der individuell passenden Behandlung dabei interdisziplinär unter Einbeziehung von onkologischen Gynäkologen, Strahlenmedizinerinnen und Pathologinnen erfolgen. Neben dem Tumorstadium sollen auch etwaige Risikofaktoren, der Allgemeinzustand der Patientin, die aktuelle Lebenssituation sowie ein möglicher Kinderwunsch berücksichtigt werden. Als primäre Therapieoptionen gelten operative Verfahren sowie die Radiochemotherapie. Dabei werden in frühen Krankheitsstadien bevorzugt operative Methoden angewandt, um die Ovarialfunktion zu erhalten. In fortgeschrittenen Stadien (ab Stadium III) bzw. bei Lymphknotenbefall oder Inoperabilität werden vor allem primäre Radiochemotherapien durchgeführt (15).

#### 1.4.1 Operative Verfahren

Lange Zeit stellte die radikale Hysterektomie bei allen Patientinnen mit operablem Zervixkarzinom das Standard-Operationsverfahren dar (24). Die erste radikale abdominale Hysterektomie wurde Ende des 19. Jahrhunderts von Ernst Wertheim in Wien durchgeführt (25). Es entwickelte sich eine Streitdebatte zwischen Ernst Wertheim und Friedrich Schauta, seinem ehemaligen Lehrer, über den richtigen Zugangsweg der Operation und das Mitentfernen bzw. Belassen von Lymphknoten (26). Noch heutzutage gibt es für die radikale Hysterektomie eine Reihe von möglichen Zugangswegen

## Einleitung

und verschiedene technische Durchführungen. Dazu gehören beispielsweise die laparoskopisch-assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LAVRH), die abdominale radikale Hysterektomie oder auch eine Roboter-assistierte Operationsvariante. Die radikale Hysterektomie gilt als onkologisch sicheres Therapieverfahren, welches aber gleichzeitig eine hohe Morbiditätsrate aufweist und jungen Frauen ihre Fertilität nimmt (27).

Aus diesem Grund sind seit Ende des 20. Jahrhunderts weniger radikale Behandlungsverfahren, die zudem fertilitätserhaltend sind, in den Mittelpunkt der Forschung gerückt. Zu diesen Verfahren gehören die vaginale oder abdominale radikale Trachelektomie, die einfache Trachelektomie, auch Zervixamputation genannt, sowie die Konisation. Im Nachfolgenden gehen wir genauer auf die radikale vaginale Trachelektomie ein.

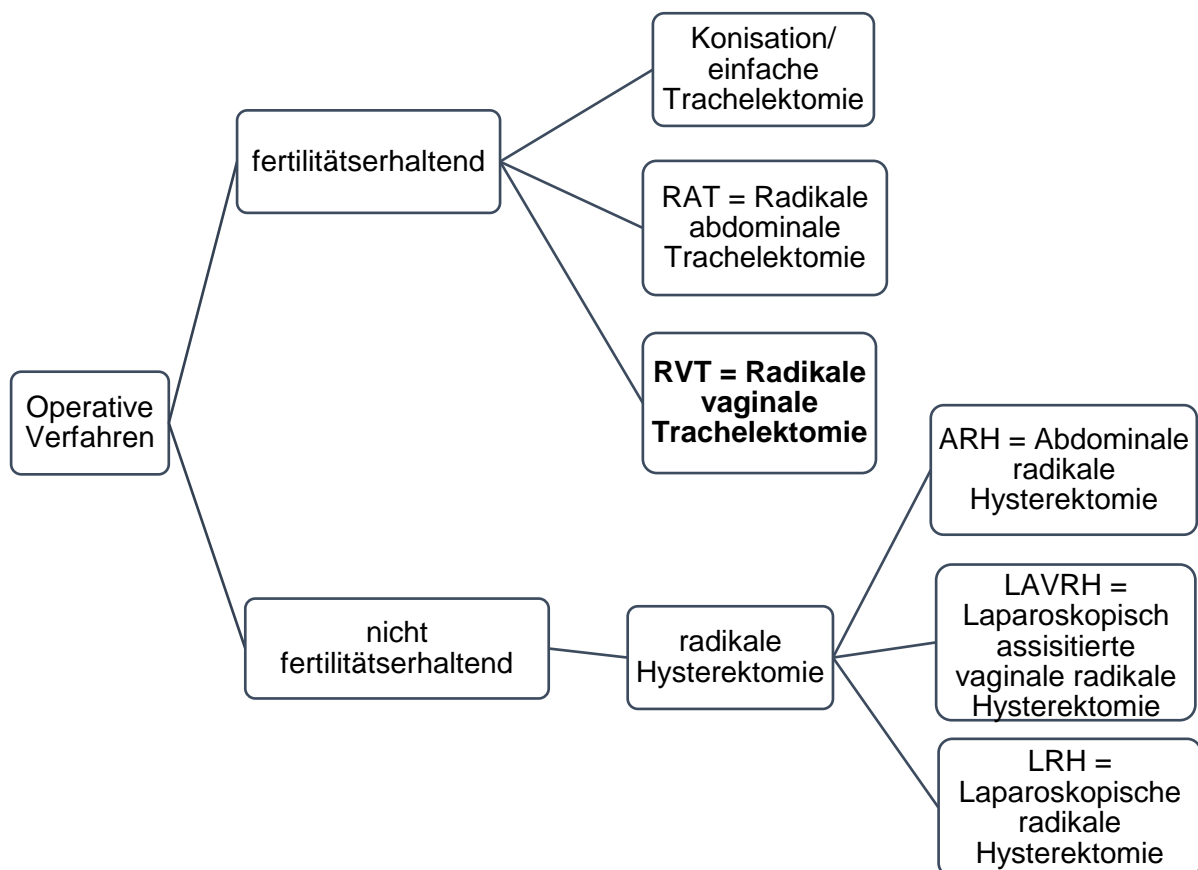


Abbildung 1: Übersicht verschiedener operativer Verfahren. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C. M.

### 1.4.2 Radikale vaginale Trachelektomie

Eugen Aburel, ein rumänischer Chirurg, beschrieb als einer der Ersten eine konservative operative Behandlungsmethode für das invasive Zervixkarzinom. Die sogenannte

## Einleitung

„subfundic radical hysterectomy“ stellte medizinisch keinen Erfolg dar, da die erhofften postoperativen Schwangerschaften ausblieben. Somit geriet das Verfahren in Vergessenheit (28). Die Methode der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) wurde das erste Mal 1994 von dem französischen Gynäkologieprofessor, Daniel Dargent, beschrieben (29). Zusammenfassend wird bei der RVT zunächst eine laparoskopische pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Erweisen sich die entnommenen Lymphknoten im Schnellschnitt als negativ, kann mit dem Eingriff fortgefahren werden. Über einen transvaginalen Zugang wird ein Großteil der Zervix sowie das proximale parametranes Gewebe entfernt. Der Uterus und die Ovarien werden dabei erhalten. Schließlich wird der verbleibende Rest der Zervix mit einer Cerclage stabilisiert. Dieses Operationsverfahren wurde an anderer Stelle bereits ausführlich dargestellt (30). Darüber hinaus findet sich im Methodikteil unter Punkt 2.2 die genaue Darstellung der in der vorliegenden Arbeit angewandten Technik. In der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird die RVT für folgende Tumorstadien als Behandlungsoption des Zervixkarzinoms aufgeführt:

- Stadium IA1 mit mindestens zwei Risikofaktoren\*
- Stadium IA2 mit bis zu einem Risikofaktor\*
- Stadium IB1 und IIA1 ohne Risikofaktoren\* für Tumoren unter zwei Zentimetern

\*Als Risikofaktoren gelten dabei: neuroendokrine Tumoren, Lymphgefäßinfiltration (L1-Status), Gefäßinvasion (V1-Status), pelvine Lymphknotenmetastasen (N1-Status) sowie positive Resektionsränder am Operationspräparat (R1-Status). Eine weitere Voraussetzung ist ein vorliegender Kinderwunsch bei der zu behandelnden Patientin (15).

Die onkologische Sicherheit der RVT stand in den letzten Jahren auf dem Prüfstand der Forschung. Zuletzt wurden in einem Review 1.364 RVT-Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom zusammengefasst: Es ergab sich eine Rezidivrate von 4%, 2% der Frauen verstarben an ihrer Erkrankung (31). Im direkten Vergleich konnte kein Unterschied im onkologischen Outcome zwischen dem Standardverfahren der radikalen Hysterektomie und der radikalen vaginalen Trachelektomie gefunden werden. Marchiolo et al. (32) fanden sowohl vergleichbare Rezidivraten (5,9% vs. 3,5%) als auch identische 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 95% für Patientinnen mit Tumorstadium IA1 L1 bis IIA, die per RVT oder im Vergleich per laparoskopisch assistierter vaginaler Hysterektomie (LAVH) behandelt worden waren.

## Einleitung

Die RVT ist eine komplexe Methode, die eine hohe operative Expertise sowohl in der Vaginalchirurgie als auch im laparoskopischen Verfahren der pelvinen Lymphadenektomie voraussetzt. Sie wird in Deutschland auch deswegen nur an wenigen Zentren durchgeführt. Für die Patientin bedeutet vor allem die Resektion der Parametrien eine erhöhte intraoperative Nebenwirkungsrate. Am häufigsten kommt es während der Operation zu Verletzungen der Blase, es wird aber auch von Ureter- und Gefäßverletzungen oder Blutungen aus dem parametranen Gewebe berichtet (33, 34). Postoperativ leiden 24,1% der per RVT-behandelten Patientinnen an Beinödemen, 21,7% der Frauen beklagen Innervationsalterationen in der Leistengegend sowie am medialen Oberschenkel und 17% haben Menstruationsstörungen. Auch Zervixstenosen müssen als wichtige Langzeitkomplikation bei ca. 13% der RVT-Patientinnen bedacht werden (34), da sie potentiell die Fertilität der jungen Frauen einschränken und die Lebensqualität negativ beeinflussen (35). Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche intra- und postoperative (Langzeit-)Komplikationen der RVT, die Lanowska et al. in einem Kollektiv von 212 Patientinnen dokumentieren konnten.

*Tabelle 1: Komplikationen der RVT. Quelle: nach Lanowska M. et al. 2011 (34)*

<b>Komplikationen der RVT</b>	<b>%</b>	<b>(n)</b>
<b>intraoperative Komplikationen</b>	2,8%	(6)
Blutung	1,0%	(2)
Blasenperforation	1,4%	(3)
Arterielle Embolie der A. iliaca externa	0,4%	(1)
<b>postoperative Komplikationen</b>	7,5%	(16)
sekundäre Blutung	0,9%	(2)
Lymphozele	0,9%	(2)
Dünndarmobstruktion	0,5%	(1)
Lungenembolie	0,9%	(2)
Harnverhalt	0,5%	(1)
Fieber	0,9%	(2)
Harnwegsinfektion	2,8%	(6)
<b>Langzeitkomplikationen</b>		
Beinödeme	24,1%	(51)
Innervationsalteration	21,7%	(46)
Blasenfunktionsstörung	6,0%	(13)
Zervixstenose	12,7%	(27)
Unterbauchschmerz	6,6%	(14)
Dyspareunie	5,2%	(11)
Menstruationsstörung	17%	(36)

## Einleitung

Ein grundlegendes Ziel bei der Entwicklung der RVT war es, eine operative Methode zu erschaffen, die die Fertilität von jungen Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom erhält. Dieses Ziel konnte in den letzten Jahren von verschiedenen Forschungsgruppen erfolgreich erreicht werden (36). Mangler et al. beschrieben für ihr Studienkollektiv eine Schwangerschaftsrate von 81%. Ist die Patientin einmal schwanger, finden sich jedoch zu 50% Frühgeburten. 12% dieser Frühgeborenen werden vor Vollendung der 28. Schwangerschaftswoche geboren (37). Tabelle 2 zeigt den Verlauf von insgesamt 68 Schwangerschaften nach RVT.

Tabelle 2: Schwangerschaftsverlauf von 68 Frauen nach RVT. Quelle: nach Mangler M. et al. 2012 (37)

<b>Schwangerschaft nach RVT</b>	<b>%</b>	<b>(n)</b>
Vorzeitige Wehen	30%	(17)
Vorzeitiger Blasensprung	43%	(25)
Tokolyse	34%	(20)
Abort/ Interruption	15%	(10)
<b>Neugeborene</b>		<b>(58)</b>
Zeitgerecht (> 37 + 0 SSW)	48%	(28)
Frühgeburt (< 37 + 0 SSW)	52%	(30)
Frühgeburt (< 37 + 0 - >32 + 0 SSW)	22%	(13)
Frühgeburt (< 32 + 0 - >28 + 0 SSW)	17%	(10)
Frühgeburt (< 28 + 0 SSW)	12%	(7)

Schwangerschaften nach RVT gelten deshalb als Risikoschwangerschaften und bedürfen einer engmaschigen Betreuung in spezialisierten Zentren (38).

Neben den somatischen intra- und postoperativen Komplikationen und der hohen Frühgeburtsrate dürfen auch die psychologischen und sozialen Nebenwirkungen der RVT nicht außer Acht gelassen werden. Froeding et al. verglichen in ihrer Studie Patientinnen, die eine radikale vaginale Trachelektomie erhielten sowohl mit Patientinnen, die eine radikale abdominale Hysterektomie (RAH) erhielten, als auch mit gesunden Kontrollprobandinnen. Die Autoren gingen anfangs davon aus, dass RVT-Patientinnen aufgrund der verringerten Radikalität des Eingriffes im Vergleich zu RAH-Patientinnen, weniger sexuelle Dysfunktionen und eine bessere Lebensqualität aufweisen würden. Ein Jahr postoperativ zeigten sich jedoch auch die Sexualität und Lebensqualität der RVT-Patientinnen deutlich eingeschränkt. Bezogen auf ihre sexuellen Schwierigkeiten fühlten sich die RVT-Patientinnen sogar signifikant gestresster als die RAH-Gruppe und die gesunden Frauen. RVT-Patientinnen hatten insbesondere Angst vor Schmerzen beim Geschlechtsverkehr. Die Autoren sahen diese Angst auch darin begründet, dass

## Einleitung

die Frauen ein Jahr postoperativ unter Dyspareunie, einer verkürzten Vagina und vaginalen Blutungen nach sexuellen Kontakten litten. Eine ähnliche Symptomatik trat anfangs auch bei den RAH-Patientinnen auf. Allerdings besserten sich die Beschwerden bei ihnen innerhalb des ersten Jahres. Gleichzeitig fühlten sich die RAH-Patientinnen weniger durch die Problematik belastet. Darüber hinaus schnitten die RVT-Patientinnen zwölf Monate nach ihrer operativen Behandlung bei Analysen des allgemeinen Gesundheitszustandes („global health status – GHS“) schlechter ab als die beiden Vergleichsgruppen. Ein schlechter allgemeiner Gesundheitszustand entsprach dabei einer verringerten Lebensqualität (QOL) (39). Auch Fleming et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass das psychische Wohlbefinden von RVT-Patientinnen bis zu vier Jahre nach Operation noch eingeschränkt ist (40).

Nicht allein wegen dieser hohen Nebenwirkungsrate ist die RVT umstritten. Es ist deshalb Gegenstand bestehender Forschung, die Methode weiterzuentwickeln und eine geringere Morbidität für die Patientinnen zu erreichen.

### 1.4.3 Radikale abdominale Trachelektomie

Drei Jahre nachdem Dargent 1994 die Methode der RVT vorgestellt hatte (29), veröffentlichte Smith eine alternative Operationstechnik mit abdominalem Zugangsweg, die sogenannte abdominale radikale Trachelektomie (ART) (41). Diese Operationsmethode sollte eine Vereinfachung darstellen, da anstelle der Kombination von laparoskopischer und transvaginaler Technik, nur ein abdominaler Zugang gewählt wurde. Das operative Verfahren ähnelt außerdem dem der abdominalen Hysterektomie, welches vielen Gynäkologen bekannt ist (41). Bei der ART wird interessanterweise deutlich mehr parametranes Gewebe als bei der RVT entnommen. Aus diesem Grund vermuten einige Autoren, dass die Methode auch bei Frauen mit Tumorerläsionen über zwei Zentimetern eine sichere Behandlungsalternative darstellen könnte (42). Onkologisch erreicht die ART ähnliche Ergebnisse wie die radikale vaginale Trachelektomie mit einer Rezidivrate um 5% (43). Bezüglich des Fertilitätserhaltes werden jedoch deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt. In verschiedenen Studien wurden Schwangerschaftsraten von unter 20% erreicht (44). Dies liegt unter Umständen an der postoperativen Minderdurchblutung aufgrund größerer Parametrektomien.

### 1.4.4 Radiochemotherapie

Für lokal fortgeschrittene Tumore, das heißt ab Stadium IIB bzw. ab Stadium IIA2 mit mehreren histologisch nachgewiesenen Risikofaktoren, stellt die Radiochemotherapie die Therapie der Wahl beim Zervixkarzinom dar. Leitliniengerecht wird Cisplatin dabei als Radiosensitizer genutzt und in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung des Primärtumors und der Lymphknoten verabreicht. Anschließend erfolgt eine Brachytherapie. Adjuvante Radiochemotherapie-Verfahren werden für Patientinnen empfohlen, die nach primärer Operation histologisch gesicherte Risikofaktoren aufweisen. Dazu gehören bereits erwähnte Risikofaktoren wie Lymphknotenmetastasen oder positive Resektionsränder. Für die neoadjuvante Radiochemotherapie wird in der aktuellen S3-Leitlinie außerhalb von Studien keine Empfehlung ausgesprochen (15).

### 1.4.5 Chemotherapie

Im Allgemeinen ist die Wirksamkeit einer medikamentösen Chemotherapie beim Zervixkarzinom geringer als bei anderen genitalen Tumoren der Frau, beispielsweise beim Ovariakarzinom (15). Die alleinige Chemotherapie hat ihren Stellenwert vor allem in der Therapie des metastasierten Zervixkarzinoms bzw. beim Auftreten eines Rezidivs. Sie hat in dem Fall einen palliativen Charakter und zielt insbesondere auf die Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität ab. Die Verlängerung der Lebenszeit stellt nur ein sekundäres Ziel dar (45). Am häufigsten wird die medikamentöse Therapie als Monotherapie mit Cisplatin durchgeführt (46). Bei der Anwendung von Kombinationstherapien konnten die Gaben von Cisplatin mit Topotecan bzw. Cisplatin mit Paclitaxel die besten Ergebnisse erzielen (46, 47). Die Wirksamkeit von neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemotherapieverfahren nach primärer Operation oder Radiochemotherapie wird derzeit in der Wissenschaft untersucht (48-50).

## 1.5 Was ist das Parametrium?

Die Anatomie des weiblichen Beckens ist komplex. Für die Beschreibung der dort lokalisierten Faszien, Bänder und Bindegewebsstrukturen gibt es eine Vielzahl von unterschiedlichen Begrifflichkeiten. Ercoli et al. griffen diese Problematik auf und versuchten in ihrer Arbeit (51) eine Bestandsaufnahme der gebräuchlichen Termini zu machen und verglichen diese mit der Terminologica anatomica, dem internationalen Standard für Bezeichnungen in der Humananatomie.

## Einleitung

Der Begriff „Parametrium“ stammt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Worten „Para“ für „bei, neben“ und „metra“ für „Uterus“ zusammen (52). Das Parametrium (parametranes Gewebe oder auch die Parametrien) ist ein Bindegewebe im weiblichen Becken, welches strahlenförmig von der Zervix uteri ausgeht und zur Beckenwand zieht. Es dient der Befestigung und Aufhängung der Beckenorgane, insbesondere des Uterus (53). Eduard Martin beschrieb es 1911 als „Retinaculum uteri“ (54). Neben der Haltefunktion ermöglicht das relativ lockere Bindegewebe, welches überall von glatten Muskelfasern durchsetzt ist (53), auch Größen- und Lageveränderungen der Hohlorgane (55), beispielsweise bei einer Schwangerschaft. Das parametranes Gewebe wird von den zwei Blättern des Ligamentum latum umfasst, welche als Fortsetzung des Beckenperitoneums zum Uterus ziehen. Das Parametrium liegt somit intraligamentär (56). Sowohl Blut- und Lymphgefäße als auch Nerven sind im parametranen Gewebe enthalten. Es wird zwischen einem seitlichen (medialen), einem vorderen (anterioren) und einem hinteren (posterioren) Kompartiment des Parametriums unterschieden. Das mediale Kompartiment, auch Ligamentum cardinale oder Mackenrodt-Band genannt, verbindet die Zervix und die Vagina mit der Beckenwand. Es beginnt kaudal der A. uterina und geht ohne scharfe Abgrenzung ins Parakolpium über. Der kraniale Anteil verläuft in der Frontalebene und biegt dann kaudal in eine horizontale Richtung um. Zwischen dem medialen und anterioren bzw. posterioren Parametriumkompartiment besteht ein rechter Winkel, da letztere in sagittaler Richtung verlaufen (57). Die A. uterina zieht von der A. iliaca interna im medialen Kompartiment des Parametriums zum Uterus (58). Das anteriore Kompartiment des Parametriums zieht zur Blase und besteht aus oberflächlichen Anteilen des Ligamentum vesicocervicale sowie aus tiefen Anteilen des Ligamentum vesicovaginale (57). Es entspricht dem sogenannten „Blasenpfeiler“ (59) und enthält den Ureter im Verlauf von Blase bis zur Uteruskante (53). Das posteriore Kompartiment des Parametriums wiederum reicht von der Rückfläche der Zervix und dem zervixnahen medialen Parametrium bis zum Os sakrum. Es setzt sich aus einem oberflächlichen Anteil des sakrouterinen Ligaments und dem tiefen Anteil, auch „absteigender Rektumpfeiler“ genannt, zusammen. Seitlich liegt das posteriore Parametriumkompartiment der Hinterfläche des Lig. cardinale an (57). Insgesamt muss man das Parametrium als anatomisch und funktionell einheitliches System betrachten. Die Unterscheidung einzelner Abschnitte stellt eine künstliche Einteilung dar (53). Um die anfangs erwähnte Komplexität an anatomischen Begrifflichkeiten zur Bezeichnung des Parametriums zu vereinheitlichen respektive zu vereinfachen, schlägt Querleu vor, die



## Einleitung

Termini „Paracervix“, „vesicouterines Ligament“ und „uterosakrales Ligament“ für das laterale, anteriore und posteriore Parametriumkompartment zu verwenden (60).

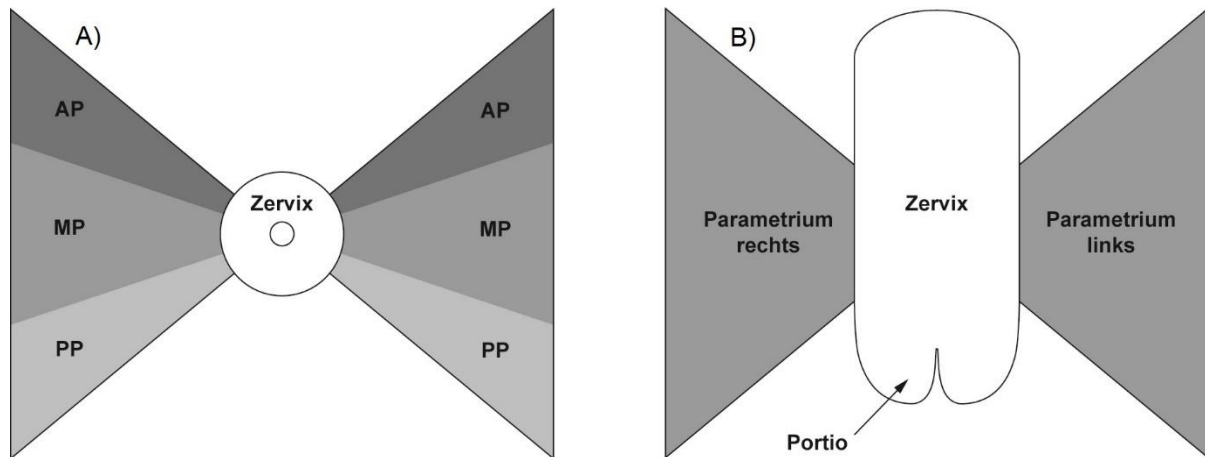


Abbildung 2: Schematisierte Darstellung des Parametriums. A) Transversalebene: AP = anteriores Parametriumkompartment, MP = mediales Parametriumkompartment, PP = posteriores Parametriumkompartment B) Frontalebene. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C.M.

### 1.6 Lokales Ausbreitungsmuster des Zervixkarzinoms

Zervixkarzinome wachsen unabhängig vom histologischen Subtyp zunächst auf die Zervix begrenzt. Bei zunehmender Tumorgöße infiltrieren sie auch die umliegenden Gewebe. Die meisten Tumoren entstehen aus einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) im Bereich des Ostium uteri externum oder im unteren Anteil des Zervikalkanals. Seltener entwickeln sich Karzinome in höheren Bereichen des Zervikalkanals. In diesen Fällen können sich die Tumoren in der Zervix ausbreiten, ohne die Oberfläche der Ektozervix zu erreichen. Solche Tumore sind der klinischen Untersuchung schwer zugänglich (61).

Um ein besseres Verständnis über das lokale Ausbreitungsmuster von Zervixkarzinomen zu erlangen, wurden bereits Anfang des 20. Jahrhunderts die Operationspräparate der Gynäkologen Wertheim und Mackenrodt untersucht. In den Zervixkarzinompräparaten konnte man das folgende Beteiligungsmuster der Parametrien feststellen: Man fand sowohl ein kontinuierliches als auch ein diskontinuierliches Wachstum der Karzinome in das parametrane Gewebe sowie den Befall von Lymphgefäßen und Lymphknoten innerhalb des Parametriums (62).

Burghardt et al. konstatierten, dass Zervixkarzinome sich insbesondere in das laterale Parametrium ausbreiten (auch als „mediales Parametrium“ bezeichnet). Eine Infiltration

## Einleitung

des vorderen und hinteren parametranen Gewebes sei nur bei sehr großen Zervixkarzinomen zu beobachten (61). Landoni et al. fanden in 23% bzw. 15% eine Infiltration des vorderen bzw. hinteren Parametriums und in 28% bzw. 34% der Fälle eine Infiltration des rechten bzw. linken Parametriums (63). Weiterhin kamen Burghardt et al. zu dem Ergebnis, dass das direkte kontinuierliche Wachstum des Zervixkarzinoms ins Parametrium überschätzt wurde. Eine eindeutige kontinuierliche Infiltration des parametranen Gewebes konnte in 12% der Fälle für die Tumorstadien IB bis IIB nachgewiesen werden. Seltener fand sich ein diskontinuierlicher Befall der Parametrien (1,3% im Tumorstadium IB bzw. 4,1% im Tumorstadium IIB). Der diskontinuierliche Parametriumbefall ist durch das Vorliegen einzelner Tumorherde, die im gesamten parametranen Gewebe ohne Bezug zu anatomischen Strukturen vorkommen, charakterisiert. Burghardt et al. entwickelten die Hypothese, dass jene Tumorherde aus Tumorzellemboli entstehen, die sich über die Lymphgefäße im parametranen Gewebe verteilen. Am häufigsten findet sich eine Beteiligung der parametranen Lymphgefäße und -knoten. Parametrane befallene Lymphknoten können im gesamten Parametrium verteilt bis hin zur Beckenwand liegen. Makroskopisch stellen sie sich häufig unauffällig dar und sind meist nicht größer als 0,5 Zentimeter. Ihr Befall ist mit dem Auftreten von pelvinen Lymphknotenmetastasen assoziiert. Neben der Beteiligung der Parametrien kann das Zervixkarzinom auch auf die Vagina überschreiten. Die Infiltration kann hierbei ebenfalls kontinuierlich oder diskontinuierlich stattfinden. Der diskontinuierliche Befall erfolgt über die Lymphwege. Die Infiltration der Vagina darf nicht mit einer Dysplasie des vaginalen Epithels (auch VAIN genannt) verwechselt werden, welche simultan vorliegen kann. Der vaginale Befall genauso wie der Befall des Corpus uteri treten erst in fortgeschrittenen Tumorstadien auf. Das Zervixkarzinom kann dabei die Muskelschicht der Uteruswand infiltrieren und bis in das Cavum uteri ulzerieren. Neben der lokalen Infiltration breitet sich das Zervixkarzinom weiter über das lymphatische System aus. Insbesondere pelvine, aber auch paraaortale Lymphknoten werden infiltriert. In späteren Tumorstadien sind auch supraklavikuläre Lymphknoten betroffen (61).

Höckel erarbeitete mit seiner Forschungsgruppe in Leipzig ein neues Konzept zur Ausbreitung des Zervixkarzinoms und stellt damit die traditionelle Vorstellung der „*radial progressiven lokalen Tumorausbreitung*“, wie oben beschrieben, in Frage. Dabei stehen zwei neue Prinzipien im Vordergrund: die „*onkogenetische Anatomie*“ und die „*Kompartimenttheorie der lokalen Tumorausbreitung*“. Die „*onkogenetische Anatomie*“ basiert

auf den Grundlagen der Embryonalentwicklung von Geweben. Verschiedene Vorläufergewebe bilden im reifen Organismus differenzierte Kompartimente und bilden eine morphogenetische Einheit. Die „*Kompartimenttheorie der Tumorausbreitung*“ greift auf diese Vorstellung zurück und besagt, dass Karzinome in ihrem Wachstum relativ lange auf ihr morphogenetisches Kompartiment beschränkt bleiben. In späten Tumorstadien werden dann die Kompartimentgrenzen überschritten. Die Grenzüberschreitung wird dabei erst durch weitere phänotypische Veränderungen der Tumorzellen möglich. Bezieht man die „*Kompartimenttheorie*“ auf das Zervixkarzinom, so beschränkt das Karzinom sein lokales Wachstum relativ lange auf das zugehörige „*Müller-Kompartiment*“ (auch „uterovaginales Kompartiment“ genannt). Dieses geht aus den Müller-Gängen und ihrem Mesenchym hervor. Das reife „*Müller-Kompartiment*“ wird aus folgenden anatomischen Strukturen gebildet: Tuben, Mesosalpinx, Corpus uteri, peritoneales Mesometrium (konventionell Lig. latum genannt), Zervix, Vagina (der distale Anteil ausgenommen) und umhüllendes subperitoneales Mesometrium (64). Mit dem Begriff „Mesometrium“ ersetzt Höckel den Begriff „Parametrium“, welcher seiner Meinung nach unscharf definiert ist (65). Weiterhin besagen die neuen Theorien, dass das kompartimentüberschreitende Tumorwachstum im weiteren Verlauf abermals vom embryologischen Verwandtschaftsgrad der Gewebearten abhängig ist. Das mesonephrische Blasenkompartiment beispielsweise wird häufiger vom Zervixkarzinom infiltriert als das Rektum (64), da das „*Müller-Kompartiment*“ und das Trigonum vesicale vom gleichen Metakompartiment abstammen und damit embryologisch enger verwandt sind (66). Basierend auf diesen Ideen entwickelte die Leipzig School of Radical Pelvic Surgery neue onkologische Operationsmethoden für Tumore des weiblichen Genitaltraktes. Dazu gehören für das fortgeschrittene Zervixkarzinom beispielsweise die TMMR (totale mesometriale Resektion) (65) oder die LEER (lateral erweiterte endopelvine Resektion) (64).

### 1.7 Onkologische Relevanz der Parametrien beim Zervixfrühkarzinom

In der Annahme, dass sich das Zervixkarzinom lokal kontinuierlich und diskontinuierlich in das parametrane Gewebe ausbreitet (61), gehört die Entfernung der Parametrien, die sogenannte Parametrektomie, sowohl bei der radikalen Hysterektomie als auch bei der radikalen Trachelektomie standardmäßig zum operativen Prozedere dazu. In den letzten Jahren warfen zahlreiche Autoren die Frage der onkologischen Relevanz der Parametrien beim Zervixfrühkarzinom und die damit verbundene Indikation zur operativen

## Einleitung

Entfernung dieser auf (27, 67, 68). Die Zweifel an der onkologischen Bedeutsamkeit des Parametriums in frühen Stadien des Zervixkarzinoms basieren auf retrospektiven Analysen radikaler Operationspräparate, in denen eine sehr geringe Beteiligung der Parametrien nachgewiesen wurde. Lanowska et al. untersuchten in ihrer Arbeit das Parametrium von 112 Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom, die per RVT behandelt wurden. In insgesamt 13 detektierten Lymphknoten von 112 Patientinnen wurde eine zwei Millimeter große auf den Nodus beschränkte Lymphknotenmetastase nachgewiesen (1/112, 0,9%). Trotz einer detaillierten histologischen Untersuchung fanden sich in 92,9% der Fälle keine Lymphknoten im resezierten parametranen Gewebe. Die Rezidivrate (3/112) im untersuchten Kollektiv lag bei 2,7% (69). Weitere Studien fassten Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und low-risk Faktoren zusammen (Tumorgroße  $\leq 2$  cm, weitere Kriterien uneinheitlich beispielsweise N0-Status, L0-Status oder Stromainfiltrationstiefe  $<10$  mm) und fanden in unter einem Prozent eine Infiltration der Parametrien (68, 70, 71). Ferner wurden Faktoren analysiert, die die Wahrscheinlichkeit einer parametranen Beteiligung bestimmen. Als konsistenter Risikofaktor wurde eine Tumorgroße über zwei Zentimetern nachgewiesen (67, 70-72). Für Tumoren unter zwei Zentimetern fanden Jiamset et al. in nur einem Prozent der Fälle (4/390) eine parametranen Tumorbeteiligung. Für Tumoren über zwei Zentimetern hingegen zeigte sich in 11,4% der Fälle (20/175) eine Infiltration der Parametrien. Patientinnen mit parametraner Beteiligung schnitten weiterführend sowohl im rezidivfreien Überleben als auch im 5-Jahres-Gesamtüberleben signifikant schlechter ab (72). Für größere Tumoren bleibt die Entfernung des Parametriums dementsprechend unverzichtbar. Neben der Karzinomgröße konnten weitere Risikofaktoren für eine parametranen Infiltration gefunden werden: eine tiefe Stromainfiltration (Infiltration des zervikalen Stromas  $>10$  mm bzw. mehr als zwei Drittel des Stromas) (72), eine Lymphgefäßinvasion (L1-Status) (70), positive pelvine Lymphknoten (pN1-Status) (70). Genannte Faktoren konnten allerdings nicht in allen Studien bestätigt werden.

### 1.8 Herleitung und Zielstellung der Arbeit

Wie bereits unter Punkt 1.1. erwähnt, erhielten im Jahr 2014 4.540 Frauen in Deutschland die Diagnose eines Zervixkarzinoms. Das Zervixkarzinom belegt damit Rang zwölf der häufigsten Tumorarten bei Frauen in Deutschland (2). Auch viele junge Frauen sind von der Diagnose betroffen. GLOBOCAN-Schätzungen für das Jahr 2012 ergaben, dass 18,2% aller neu an Zervixkarzinom erkrankten Frauen in Deutschland unter 40

## Einleitung

Jahre alt sind (1). In dieser Altersgruppe gibt es viele Frauen, die noch keine Kinder geboren bzw. keine abgeschlossene Familienplanung haben. Das Alter erstgebärender Frauen ist in den letzten Jahrzehnten in Deutschland immer weiter angestiegen. 2010 wurde die höchste Geburtenhäufigkeit in der Altersgruppe zwischen 30 und 35 Jahren verzeichnet, während Frauen im Alter zwischen 20 und 24 Jahren immer weniger Kinder bekamen (73). Etwa 50% Prozent der Frauen im fertilen Alter mit Zervixkarzinom erfüllen die Voraussetzungen für die Durchführung einer radikalen vaginalen Trachelektomie (74). In den letzten Jahren konnte die onkologische Sicherheit der RVT belegt werden. Es zeigte sich, dass das Outcome der per RVT operierten Patientinnen vergleichbar mit dem Outcome der per radikaler Hysterektomie operierten Frauen ist (31, 32, 34, 75, 76). Die Radikalität der operativen Behandlung wurde mit dem Schritt von radikaler Hysterektomie zu radikaler Trachelektomie bereits verringert, trotzdem ist die Morbiditätsrate bei RVT-Patientinnen nicht zu unterschätzen. Intraoperativ kann es während der Parametrienresektion vor allem zu Harnblasen- oder auch Ureterverletzungen kommen (33, 34). Ein Viertel der Frauen leidet zudem postoperativ an Beinödemen. Weitere wichtige Komplikationen stellen die Innervationsalterationen, die Menstruationsstörungen und die Zervixstenosen dar (34). Zusätzlich zeigen RVT-Patientinnen sexuelle Dysfunktionen und fühlen sich hierdurch stark belastet (39). Noch vier Jahre nach der operativen Behandlung weisen die betroffenen Frauen verringerte Werte im psychischen Wohlbefinden auf (40). Bezüglich des Fertilitätserhalts stellt die RVT auf den ersten Blick einen Erfolg dar. Viele Studien konnten gute postoperative Schwangerschaftsraten bis zu 81% veröffentlichen (36, 37, 77). Allerdings ist die Frühgeburtenrate bei Patientinnen nach RVT deutlich erhöht. Sie liegt bei 52% (37) im Vergleich zur durchschnittlichen Frühgeburtenrate von 10% für Einlingsschwangerschaften in Deutschland (78). Außerdem ist die RVT technisch kompliziert. Sie wird daher nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt.

Aus den aufgeführten Gründen ist die RVT nicht unumstritten. Der Trend in der operativen Karzinomchirurgie geht hin zu weniger invasiven Verfahren, wenn dieses onkologisch sicher vertretbar ist. Es ergab sich die Folgeüberlegung, ob nach der Reduktion der operativen onkochirurgischen Verfahren von radikaler Hysterektomie zu radikaler Trachelektomie nun der nächste Schritt im Unterlassen der Parametrienresektion stattfinden könnte. Wie relevant ist die Parametrienresektion in einer Zeit, in der Zervixkarzinome in Deutschland bereits in Frühstadien diagnostiziert werden? Bringt sie

## Einleitung

den Patientinnen einen onkologischen Überlebensvorteil oder überwiegen die Morbidität und Nebenwirkungen, die auf der Komplexität der Methode basieren? Stellt die RVT für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine Übertherapie dar?

An der Charité-Universitätsmedizin Berlin wird die RVT seit 2004 in der Behandlung junger Frauen mit Zervixkarzinom angewendet. Bei der Betrachtung der histopathologischen Befundberichte der RVT-Präparate fiel auf, dass sich die entnommene Parametriumgröße für Tumoren im gleichen FIGO-Stadium von Fall zu Fall stark unterschied. Zudem wurde das Parametrium im Befundbericht oftmals nur als „spärlich“ beschrieben oder in einigen Fällen gar nicht erwähnt.

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb eine genaue Bestandsaufnahme und Beschreibung der Parametrien beim Zervixfrühkarzinom erfolgen. Darüber hinaus wird analysiert, welche Faktoren die Größe des resezierten Parametriums bestimmen.

Folgende beispielhafte Einflussfaktoren werden überprüft:

- Ist die Größe des resezierten Parametriums abhängig vom Operateur?
- Ist die Größe des resezierten Parametriums abhängig von der Operationsdauer?
- Ist die Größe des resezierten Parametriums abhängig von der Anatomie der Patientin, messbar z. B. anhand des Body-Mass-Index der Patientin?
- Ist die Größe des resezierten Parametriums abhängig von gynäkologischen Vorerkrankungen im kleinen Becken?

Weiterführend soll die onkologische Relevanz der Parametrienresektion und ihr Einfluss auf das Gesamtüberleben, das Rezidivrisiko und den Verlauf der Nachsorge bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom untersucht werden. Haben Frauen, bei denen viel parametranes Gewebe reseziert wurde, gegenüber Frauen, bei denen wenig oder gar kein Parametrium reseziert wurde, einen Überlebensvorteil?

Zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen wurden retrospektiv Patientendaten und Befunde mit Fokus auf das parametranes Gewebe ausgewertet. Insgesamt konnten 122 aufeinanderfolgende Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom betrachtet werden. Sie erhielten im Zeitraum von 2010 bis 2014 an zwei Kliniken der Charité-Universitätsmedizin Berlin eine RVT in Kombination mit einer pelvinen Lymphadenektomie.

## Einleitung

Weiterführend soll mit den erhobenen Daten die Qualität der pathologischen Auswertung dargestellt und neu definiert werden. Ein standardisiertes Protokoll zur Auswertung und Darstellung der RVT-Operationspräparate kann zu einer Verbesserung nicht nur im Verständnis der Ausbreitung der Karzinome, sondern auch ihrer klinischen Weiterbehandlung führen.

## 2 Studienkollektiv und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

Bei der Studienpopulation handelt es sich um 122 Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom, die sich im Zeitraum von Mai 2010 bis Dezember 2014 in der Dysplasie-Sprechstunde der Charité-Universitätsmedizin vorstellten und operativ per RVT behandelt wurden. Die Patientinnen wurden an zwei verschiedenen Standorten betreut: am Campus Benjamin Franklin (CBF) in Berlin-Steglitz und am Campus Charité Mitte (CCM) in Berlin-Mitte. Viele der Patientinnen wurden aus anderen Kliniken deutschlandweit zur Durchführung der radikalen vaginalen Trachelektomie an die Charité überwiesen. Die Diagnose des invasiven Zervixkarzinoms wurde bei den Patientinnen präoperativ durch eine extern oder intern durchgeführte Konisation oder Biopsie gesichert. Bei allen Patientinnen bestand potentieller Kinderwunsch. Die Indikationsstellung erfolgte leitliniengerecht.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

In die Untersuchung wurden Patientinnen mit Kinderwunsch und invasivem Zervixfrühkarzinom eingeschlossen. Das Zervixfrühkarzinom wurde definiert als: FIGO-Stadium IA1 bis IB1 mit Tumorgöße kleiner zwei Zentimeter ohne Risikofaktoren (siehe Ausschlusskriterien). Die endgültige Gesamttumorgöße konnte erst mit Erhalt des RVT-Operationspräparates berechnet werden. Hierfür wurden die Tumormaße aus der Konisation bzw. Biopsie zu den Tumormäßen des RVT-Präparates addiert. Aus diesem Grund hatten 13 der 122 Patientinnen (10,6%) eine endgültige horizontale Tumorgöße von knapp über zwei Zentimeter. Bei zehn weiteren Patientinnen konnte die Gesamttumorgöße aufgrund von fehlenden Vorbefunden und bei zwei Patientinnen mit multifokal wachsenden Tumoren nicht mehr rekonstruiert werden. Folgende histologische Tumortypen wurden in die Studie eingeschlossen: Plattenepithel-, Adeno- und adenosquamöses Karzinom. Weiterhin musste präoperativ der klinische Eindruck bestehen, dass tumorfreie endozervikale Absetzungsänder von min. 0,5 cm erreicht werden können und postoperativ eine Restzervixlänge von ca. zehn Millimetern erhalten werden kann.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Patientinnen mit neuroendokrinen Tumoren wurden nicht für das operative Verfahren der RVT ausgewählt und somit aus der Studie ausgeschlossen. Diese seltene Tumorentität hat eine vergleichsweise schlechte Prognose, es treten besonders früh



Lymphknoten- und Fernmetastasierungen auf (21). Patientinnen mit diagnostizierten pelvinen oder paraaortalen Lymphknotenmetastasen (N1-Status) bzw. Fernmetastasen (M1-Status) wurden ebenso wie Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, ausgeschlossen.

### 2.2 Operationsverfahren: Radikale vaginale Trachelektomie (RVT)

Die Operation gliedert sich in drei Abschnitte: die laparoskopische Lymphadenektomie, die transvaginale radikale Tumorsektion als Variation des Schauta-Stöckel-Verfahrens (26) und die Relaparoskopie mit Überprüfung der Hämostase des Situs.

Den ersten Teil stellt die laparoskopische Lymphadenektomie dar, welche entweder mit der Sentinel-Methode oder als systematische pelvine Lymphadenektomie durchgeführt wird. Die Operation beginnt mit der Einleitung einer Intubationsnarkose. Die Patientin wird in Rückenlage positioniert. Nach der Einlage eines urethralen Dauerkatheters erfolgt eine subumbilikale Hautinzision längs und das Anlegen eines Pneumoperitoneums bis zu einem Druck von 12 mmHg. Anschließend werden ein 10-mm-Optiktrokar und die Optik eingebracht. Unter Sichtkontrolle folgen drei 5-mm-Trokare. Der Situs wird gründlich inspiziert. Die Patientin wird nachfolgend in Kopftieflage positioniert, sodass der Darm in Ober- und Mittelbauch verlagert wird. Es wird eine Aspiration von Flüssigkeit aus dem Douglasraum durchgeführt, welche anschließend zur zytologischen Untersuchung in die Pathologie versandt wird. Es folgt die Eröffnung des Retroperitoneums beidseits über den Iliakalgefäßen sowie die Darstellung der pararektalen und der paravesikalen Gruben. Die pelvinen Lymphknoten werden soweit möglich en-bloc reseziert und über einen Endobag geborgen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt die Einsendung der Lymphknoten zur Schnellschnittuntersuchung in die Pathologie. Als Vorbereitung für den transvaginalen Operationsabschnitt findet anschließend eine tiefe Präparation der Excavatio vesicouterina statt. Ebenso wird tief paravesikal kranial und ventral des Musculus levator ani präpariert und prophylaktisch zur Hämostase koaguliert. Hier findet sich die kraniale Anschlussstelle zum später folgenden vaginalen Operationsteil.

Das Ergebnis der Schnellschnittuntersuchung entscheidet nun über den weiteren Verlauf der Operation: Ergibt der Schnellschnitt tumorbefallene Lymphknoten, so muss die Lymphadenektomie radikal komplettiert und die Operation beendet werden. In diesem Fall erhält die Patientin die Empfehlung für eine primäre Radiochemotherapie, da es sich dann nicht mehr nur um ein lokales, sondern ein systemisches Tumorgeschehen

handelt. Zeigt die Schnellschnittuntersuchung negative Lymphknoten, erfolgt die Umlagerung der Patientin in Steinschnittlage für den transvaginalen Part der Operation.

Der transvaginale Operationsabschnitt beginnt mit dem Anhängen einer „Scheidenmanschette“ mit sechs scharfen Klammern. Nachfolgend wird eine vasokonstriktive Xylocithin-Epinephrin-Lösung in das vaginale Gewebe injiziert. Es folgt die Umschneidung der circa zwei Zentimeter langen Scheidenmanschette und Präparation der Scheidenfaszie. Die Vaginalhaut wird anschließend über die Zervix und somit über den Tumor gezogen und die vaginale Manschette durch eine fortlaufende Naht verschlossen. Die Aussaat von Tumorzellen wird somit verhindert. Anschließend wird der Rektumpfeiler durchtrennt, ligiert und nacheinander der vesikouterine und der paravesikale Raum eröffnet. Danach werden beide Ureteren mittels „Click-Manöver“ (79) identifiziert und der infraurethrale Blasenpfeiler dargestellt und abgesetzt. Schließlich wird die Resektionshöhe im Bereich der Zervix festgelegt und zwei Drittel der Zervix zusammen mit einem Drittel bzw. bis zur Hälfte des anhängenden Parametriums abgetrennt und entfernt. Es erfolgt eine Restzervixkürettage und das Einlegen eines Zervixröhrchens, um der Entwicklung einer Zervixstenose vorzubeugen. Nun wird eine permanente Cerclage mit einem nicht resorbierbaren Faden um den verbliebenen Teil der Zervix eingebracht und die Scheidenhaut auf die Restzervix readaptiert.

Der dritte und letzte Abschnitt der Operation besteht aus einer Kontroll-Laparoskopie, wobei der Situs auf Bluttrockenheit überprüft und Drainagen in die Fossae obturatoriae rechts- und linksseitig eingebracht werden. Das Pneumoperitoneum wird abgelassen, die Trokare werden aus dem Bauchraum entfernt und abschließend werden die Hautinzisionsstellen mit Nahtmaterial verschlossen.

Bei 10 der 122 Patientinnen (8,2%) wurde die laparoskopische Lymphadenektomie zu einem früheren Zeitpunkt als Staging-Eingriff durchgeführt. Bei diesen Patientinnen erfolgte die RVT im Intervall unter der Voraussetzung von negativen Lymphknotenbiopsien.

### 2.3 Operateure

Die Operationen wurden an zwei verschiedenen Standorten von insgesamt elf Operateuren durchgeführt. Im Fokus der Analyse standen die fünf Hauptoperateure, die mindestens zehn Operationen als erster Operateur vollzogen haben. Weitere sechs Operateure wurden als Gruppe „andere Operateure“ zusammengefasst. Darüber hinaus

wurde zwischen operierenden gynäkologischen Onkologen und Gynäkologen unterschieden. Bei einer Operation fehlte der Operationsbericht, sodass keine Angaben zum Operateur und zur Operationsdauer vorliegen.

### 2.4 Histopathologische Befundung

#### 2.4.1 Aufarbeitung der Operationspräparate

Das Trachelektomie-Präparat wird nach Entnahme im Operationssaal direkt auf eine Korkplatte aufgebracht (siehe Abbildung 4) und in einer gepufferten 4%igen Formalinlösung fixiert. Das Präparat wird nachfolgend zur Untersuchung in die Pathologie geschickt. Dort wird mit der Vermessung der Präparate begonnen, wobei Länge, Breite, Dicke und das Gewicht notiert werden. Auch die Parametrien werden getrennt an der rechten und linken Präparatseite ausgemessen. Dabei sollen eine Parametriumlänge, -höhe und -dicke für die rechte und linke Seite bestimmt werden. Die Länge des Parametriums ist definiert als maximale Ausdehnung des parametranen Gewebes von der Zervix bis zur Beckenwand ziehend. Die Höhe des Parametriums stellt die von kranial nach kaudal zu bemessene Größe am RVT-Präparat dar und die Dicke des Parametriums ist die kürzeste vorhandene Strecke am Präparat von anterior nach posterior gemessen. Anschließend folgt eine Farbmarkierung der ventralen und dorsalen Absetzungsebene. Die Zervix wird entlang des Zervikalkanals in zwei Hälften gespalten und von der Mitte bis zu den seitlichen Präparaträndern, d. h. bis zu den Parametrien, durchlamelliert. Nachfolgend beschreibt der Pathologe die makroskopischen Eigenschaften des Zervixgewebes, der Parametrien, der Vaginalmanschette sowie den Bezug zum Cavum uteri bzw. zum Zervikalkanal. Im Anschluss beginnt die Herstellung der Schnittpräparate. Hierfür muss das Gewebe durch die Behandlung mit aufsteigenden Alkoholreihen entwässert werden. Durch ein Intermedium, z. B. Toluol oder Xylol, wird der Alkohol wieder aus dem Präparat entfernt. Schließlich folgt die Durchtränkung des Gewebes mit flüssigem Paraffin und das Einsetzen in eine Gießform. Sobald das Paraffin erkaltet ist, entsteht ein Paraffinwachsblock. Dieser kann nun im nächsten Schritt durch ein Mikrotom in feine Gewebeschnitte zerlegt werden. Zuletzt werden die feinen Gewebeschnitte gefärbt. Hierzu wird standardmäßig eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet. In einigen Fällen sind zusätzliche immunhistochemische Färbungen notwendig. Die gefärbten RVT-Schnittpräparate können nun mikroskopisch histopathologisch beurteilt werden.

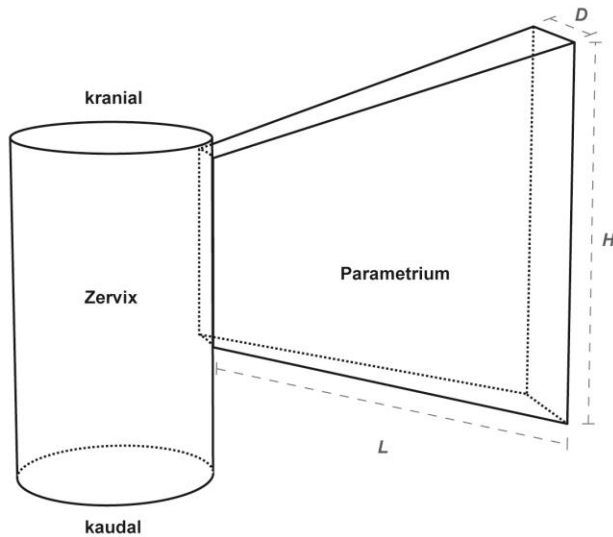


Abbildung 3: Schematisierte Darstellung des Parametriums auf der linken RVT-Präparatseite. Am Operationspräparat wurden jeweils die Länge (L), die Höhe (H) und die Dicke (D) des Parametriums ausgemessen. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C. M.

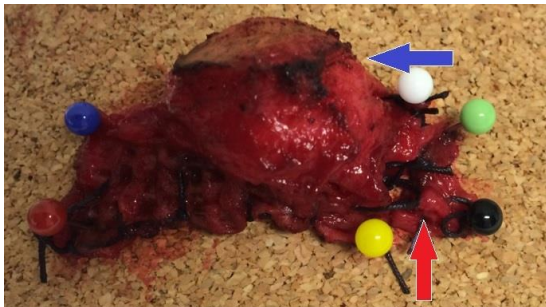


Abbildung 4: Fotografie eines aufgekorkten RVT-Präparates. Mittig sieht man den Anteil der resezierten Zervix (blauer Pfeil) mit seitlich anhängendem unregelmäßig begrenztem Parametrium (roter Pfeil zeigt auf linkes Parametrium). Quelle: Mangler M.

## 2.4.2 Histopathologische Beurteilung

Die histopathologische Untersuchung der Schnittpräparate erfolgte durch spezialisierte onkologische Pathologen der Charité-Universitätsmedizin Berlin an zwei verschiedenen Standorten.

### 2.4.2.1 Tumorentität

Die Tumorentität wurde anhand der aktuellen WHO-Klassifikation bestimmt (16). Bei schlecht differenzierten Tumoren erfolgte zusätzlich eine immunhistologische Untersuchung, um die Tumorart zu bestätigen.

#### 2.4.2.2 Histopathologisches Grading

Das Grading beschreibt den Veränderungsgrad des Tumorgewebes im Vergleich zum Ursprungsgewebe. In der vorliegenden Untersuchung wurden Differenzierungsgrade von G1 (gut), G2 (mäßig) bis G3 (schlecht) für das Karzinomgewebe vergeben (16).

#### 2.4.2.3 TNM-System

Die Stadieneinteilung der Zervixkarzinome erfolgte auf der Grundlage der TNM- und FIGO-Klassifikation von 2010 (105). Mittlerweile gibt es eine überarbeitete Klassifikation (22, 23). Die metrischen Tumormaße wurden hierfür mit dem Lineal am Schnitt gemessen. Für die mikroinvasiven Karzinome wurde ein Okularmikrometer verwendet.

*Tabelle 3: Übersicht der TNM-Kategorien und entsprechenden FIGO-Stadien. Quelle: TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage, 2010 (105)*

<b>TNM-Kategorien</b>	<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Tumorausbreitung</b>
<b>TX</b>		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>		Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>		Carcinoma in situ, entspricht der hochgradigen plattenepithelialen Dysplasie (CIN 3)
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor begrenzt auf Zervix uteri
<b>T1a</b>	IA	Invasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe, gemessen von der Basis des Epithels und einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
<b>T1a1</b>	IA1	Gemessene Stromainvasion von 3,0 mm oder weniger in die Tiefe und 7,0 mm oder weniger in horizontaler Ausbreitung
<b>T1a2</b>	IA2	Gemessene Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als 5,0 mm mit einer horizontalen Ausbreitung von 7,0 mm oder weniger
<b>T1b</b>	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt oder mikroskopische Läsion >T1a2/IA2
<b>T1b1</b>	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>T1b2</b>	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor infiltrierte jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
<b>T2a</b>	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/ oder mittleres Drittel, aber ohne Infiltration des Parametriums)

## Studienkollektiv und Methoden

<b>T2a1</b>	<b>IIA1</b>	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, 4,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
<b>T2a2</b>	<b>IIA2</b>	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
<b>T2b</b>	<b>IIB</b>	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder befällt das untere Drittel der Vagina und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
<b>T3a</b>	<b>IIIA</b>	Tumor infiltrierte das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
<b>T3b</b>	<b>IIIB</b>	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
<b>T4</b>	<b>IV</b>	Tumor infiltrierte die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens

### 2.4.2.4 Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion (L-, V-, Pn-Status)

Die Erhebung der L-, V-, und Pn-Kategorien erfolgte mittels mikroskopischer Untersuchung der Schnittpräparate. Dabei war die Blutgefäßinvasion (V1-Status) durch den Nachweis von Tumorzellen innerhalb eines Gefäßlumens und/oder durch eine Infiltration der Gefäßwand gekennzeichnet (80). Der L1-Status (positiver Lymphgefäßeinbruch) wurde vergeben, wenn einzelne oder gruppierte Tumorzellen in von (Lymph-)Endothel ausgekleideten, spaltförmigen Räumen gefunden wurden. Hierbei wurden teilweise immunhistochemische Färbungen zum Nachweis von lymphendothelialeem Gewebe eingesetzt. Die Perineuralscheideninfiltration (Pn1-Status) war definiert durch das Vorkommen von Tumorzellen innerhalb der Nervenscheide, unabhängig davon, ob der Nerv selbst betroffen war (81, 82).

## 2.5 Berechnung der durchschnittlichen Parametriumlänge und des Parametriumgesamt volumens

Der Pathologiebericht enthielt Informationen zur Länge, Höhe und Dicke des Parametriums auf der rechten und linken Präparatseite. Bei allen Patientinnen, bei denen messbare Parametriumlängen auf der rechten und linken Präparatseite vorhanden waren, erfolgte die Bestimmung einer durchschnittlichen Parametriumlänge. Hierfür wurden die Längen der rechten und linken Seite addiert, der erhaltene Wert wurde halbiert und in Zentimetereinheit dokumentiert. Zusätzlich wurde für jedes RVT-Präparat ein Parametriumgesamt volumens ermittelt. Dafür wurden zunächst die

Parametriumvolumina auf der rechten und linken Seite einzeln berechnet durch Multiplikation von Länge, Höhe und Dicke. Anschließend wurden die erhaltenen Volumina addiert, sodass ein Parametriumgesamtvolumen in Kubikzentimetern für jedes einzelne Operationspräparat erfasst wurde. Für 48 von 122 Patientinnen (39,3%) konnte kein Parametriumgesamtvolumen berechnet werden. Ursächlich waren dabei in 47 Fällen komplett fehlende Angaben zum Parametrium im Pathologiebefund sowie in einem Fall fehlende Angaben zur Höhe und Dicke des Parametriums. Gemeinsam mit den Pathologen erfolgte daraufhin eine erneute Durchsicht von einigen Präparaten. Da die Präparate bereits zu Schnittpräparaten verarbeitet wurden, ergab sich leider nicht die Möglichkeit der Rekonstruktion der ursprünglichen Präparatmaße. Aus diesem Grund wurde keine erneute histopathologische Aufarbeitung durchgeführt, wenn kein Parametrium vorbeschrieben war. Bei sechs Frauen wurde kein Parametrium erfasst. Im histopathologischen Befundbericht wurde explizit festgehalten, dass kein Parametrium am Präparat vorhanden war. Diese Fälle erhielten im weiteren Verfahren ein Parametriumgesamtvolumen von null Kubikzentimetern. In 23 Fällen wurde das Parametrium von den Pathologen als „spärlich“ beschrieben. Nach Rücksprache mit den verantwortlichen Pathologen wurde diese Angabe nach folgendem Muster in einen Zahlenwert umgerechnet: Der kleinste Wert für das Parametriumgesamtvolumen betrug  $0,04 \text{ cm}^3$  und wurde halbiert, sodass die 23 Patientinnen mit „spärlichem Parametrium beidseits“ den Zahlenwert  $0,02 \text{ cm}^3$  als Parametriumgesamtvolumen erhielten. Bei zwei weiteren Frauen war das Parametrium auf einer Seite mit einem Zahlenwert und auf der anderen Seite als „spärlich“ beschrieben. Hier wurde wiederum der kleinste Zahlenwert für das Parametriumvolumen der als spärlich beschriebenen Seite als Grundlage genommen und halbiert. Der erhaltene Wert von  $0,002 \text{ cm}^3$  wurde anschließend zu dem vorhandenen Wert der anderen Seite addiert. Auch bei der getrennten Betrachtung der Parametriumvolumina für die rechte und linke Seite wurden die fehlenden Werte nach oben dargestellten Verfahren ergänzt. Für die rechte Seite betrug das kleinste Parametriumvolumen  $0,004 \text{ cm}^3$ . Der Wert wurde halbiert und bei allen Frauen mit Angabe „Parametrium rechts spärlich“ wurde der Wert  $0,002 \text{ cm}^3$  verwendet. Analog wurde für die linke Seite das kleinste Volumina von  $0,012 \text{ cm}^3$  genutzt und halbiert, sodass für alle Frauen mit der Angabe „Parametrium links spärlich“ der Wert  $0,006 \text{ cm}^3$  genutzt wurde.

Somit konnte für insgesamt 74 Patientinnen ein Parametriumgesamtvolumen bestimmt werden. Zusätzlich wurde eine kategoriale Variable erstellt mit folgenden möglichen Kategorien:

- Parametrium vorhanden und ausgemessen: Dieser Gruppe wurden alle Frauen zugeordnet, bei denen auf mindestens einer der beiden RVT-Präparatseiten Angaben zur Länge, Höhe und Dicke des Parametriums vorhanden waren sowie eine Patientin, bei der auf beiden Seiten nur die Parametriumlänge beschrieben wurde.
- Parametrium spärlich: In dieser Gruppe befinden sich alle Patientinnen, bei denen das Parametrium im Befund beidseits als „spärlich“ beschrieben wurde.
- Parametrium nicht erfasst: Hierzu gehören alle Patientinnen, bei denen im pathologischen Bericht explizit steht, dass die Parametrien rechts und links nicht erfasst wurden.
- Keine Angaben zum Parametrium: In dieser Gruppe wird das Parametrium im Pathologiebefund nicht erwähnt, es gibt keinerlei Angaben dazu, ob das Gewebe nicht messbar war oder nicht beschrieben wurde.

### 2.6 Follow-up: Nachsorgeuntersuchungen

Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden dazu eingeladen, an den standardisierten Nachsorgeuntersuchungen der Charité-Universitätsmedizin Berlin teilzunehmen. Diese sollten in den ersten zwei postoperativen Jahren im dreimonatigen Abstand erfolgen. In den darauffolgenden drei Jahren wurde eine halbjährliche und nach fünf Jahren eine jährliche Nachsorge empfohlen. Das Standard-Nachsorgeprozedere umfasste dabei:

- Aktuelle Anamnese
- Gynäkologische Untersuchung inklusive Kolposkopie
- Entnahme von: Pap-Abstrich, HPV-Test, Mikrobiologie, Tumormarker
- Sonographie inklusive Duplexsonographie
- Jährliche MRT-Untersuchung.



### 2.7 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv im Jahr 2016. Die gynäkologischen Operationspläne der beiden Standorte der Charité-Universitätsmedizin aus den Jahren 2010 bis 2014 wurden manuell durchgesehen: Alle Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom, die in dem festgelegten Zeitraum eine radikale vaginale Trachelektomie erhielten, wurden festgehalten und bei passenden Einschlusskriterien in die Untersuchung aufgenommen.

Nachfolgend wurden die relevanten Parameter (siehe unten) den elektronischen Krankenakten aus dem Krankenhausinformationssystem SAP entnommen. Informationsgebend waren ärztliche Aufnahmeprotokolle, interne und externe Arztbriefe, Ambulanzakten, Operationsberichte, Pathologiebefunde und Protokolle der interdisziplinären Tumorkonferenz.

Für alle Patientinnen wurden, falls vorhanden, folgende Daten erhoben:

- Operation
  - Operateure
  - Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit)
  - Operationsdatum und Operationswochentag
  - Alter bei der OP
  - BMI der Patientin bei der OP
  - Zeitpunkt und Art der Lymphadenektomie: Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder radikale pelvine Lymphadenektomie
  - Gesamtanzahl der entnommenen Lymphknoten
  - OP-Komplikationen: Blutung, Blasenläsion, Ureterläsion, Darmläsion, Gefäßläsion
- Tumor
  - Histologische Tumorentität nach WHO
  - Grading
  - Horizontale Tumorgröße und Stromainfiltration in mm

## Studienkollektiv und Methoden

- TNM-/FIGO-Stadium
- Resektionsrand (R-Status des OP-Präparates)
- Fehlen/Nachweis einer Lymphgefäßinfiltration (L-Status)
- Fehlen/Nachweis einer Blutgefäßinfiltration (V-Status)
- Fehlen/Nachweis einer Perineuralscheideninfiltration (Pn-Status)
- Fehlen/Nachweis von Lymphknotenmetastasen (N-Status)
- Fehlen/Nachweis von Fernmetastasen (M-Status)
- Präoperative Diagnostik
  - Konisation und jeweiliger R-Status
  - Biopsie
  - Kürettage
- Parametrien
  - Länge, Höhe und Dicke in mm
  - Parametranen Lymphknoten im RVT-Präparat: Metastasen?
  - Tumorbefall des parametranen Gewebes
- Gynäkologische Anamnese
  - Gravität, Parität
  - Interruption/Abort
  - Geburtsmodus bei vorherigen Geburten: Sectio vs. vaginale Entbindung
  - Hormonelle Verhütung
  - Hormoneller Status: prä- oder postmenopausal?
  - HPV-Infektion
  - Kinderwunsch
- Nachsorge

## Studienkollektiv und Methoden

- Pap-Abstriche
- Histologische Biopsie- oder Kürettage-Kontrollen nach auffälligen Pap-Abstrichen
- MRT-Untersuchungen
- Rezidiv: Datum, Lokalisation, nachfolgende Behandlung
- Therapieplanänderung: adjuvante Chemotherapie oder radikale Hysterektomie
- Tod der Patientin
- Todesursache

Die gesammelten Informationen wurden anschließend manuell in eine Microsoft® Excel® 2016 Tabelle eingetragen und in einem Kontrolldurchlauf auf ihre Vollständigkeit und Korrektheit überprüft. Für die anschließende Analyse wurden alle Daten in eine pseudonymisierte Form überführt.

### 2.8 Ethische Grundlagen

Die „Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis“ wurde beim Erstellen der vorliegenden Arbeit beachtet und eingehalten. Eine Genehmigung für die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission am Campus Charité Mitte erteilt.

### 2.9 Statistische Analyse

Es erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie an der Charité-Universitätsmedizin Campus Charité Mitte.

#### 2.9.1 Durchführung der statistischen Datenanalyse

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 24. Um eine bessere Übersicht und Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten zu erhalten, wurden für einige Variablen Untergruppen (bspw. Altersgruppen, BMI-Verteilungen) erstellt. Anschließend wurden für alle Variablen Häufigkeitstabellen erstellt und Lage- sowie Streuungsmaße erhoben. Zur Visualisierung der Daten wurden Kreis- und Balkendiagramme sowie Histogramme und Boxplots angefertigt. Für die Untersuchung

eines möglichen Zusammenhangs zweier metrischer Variablen wurden Streudiagramme erstellt und nachfolgend der Korrelationskoeffizient nach Spearman angewendet. Um die Bedeutsamkeit eines berechneten Zusammenhangs bewerten zu können, wurde die Effektstärke nach Cohen (83) als Grundlage genommen. Demnach entsprach  $r=0,1$  einem schwachem,  $r=0,3$  einem mittleren und  $r=0,5$  einem starken Effekt. Darüber hinaus wurden als nicht-parametrische Testverfahren der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test für Gruppenvergleiche sowie der Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Bei Vorliegen eines signifikanten Ergebnisses im Kruskal-Wallis-Test wurden anschließend Post-hoc-Tests (Bonferroni-Korrektur) durchgeführt. Zur Analyse der Gesamtüberlebenszeit sowie des rezidivfreien Überlebens und des ereignisfreien Überlebens wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode Überlebenskurven erstellt. Die Überlebenszeiten der Gruppen wurden nachfolgend mittels Log-rank-Test miteinander verglichen. Für alle genannten Verfahren galt ein p-Wert  $<0,05$  als Signifikanzniveau.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv bestand aus 122 Patientinnen, welche im Zeitraum von Mai 2010 bis Dezember 2014 in der Klinik für Gynäkologie am Campus Charité Mitte und am Campus Benjamin Franklin der Charité Universitätsmedizin Berlin operativ versorgt wurden. Bei allen Patientinnen lag ein histologisch gesichertes Zervixkarzinom vor und wurde mittels radikaler vaginaler Trachelektomie und pelviner Lymphadenektomie behandelt. Tabelle 15 (siehe Anhang Seite 98-99) zeigt eine tabellarische Zusammenfassung der nachfolgend beschriebenen Charakteristika des vorliegenden Patientenkollektivs.

##### 3.1.1 Altersverteilung

Der Altersdurchschnitt (Mittelwert) zum Operationszeitpunkt lag bei  $31,1 \pm 4$  Jahren. Die jüngste Patientin war 23 Jahre alt und die Älteste 43 Jahre alt. Abbildung 5 veranschaulicht die Altersverteilung des Kollektivs.

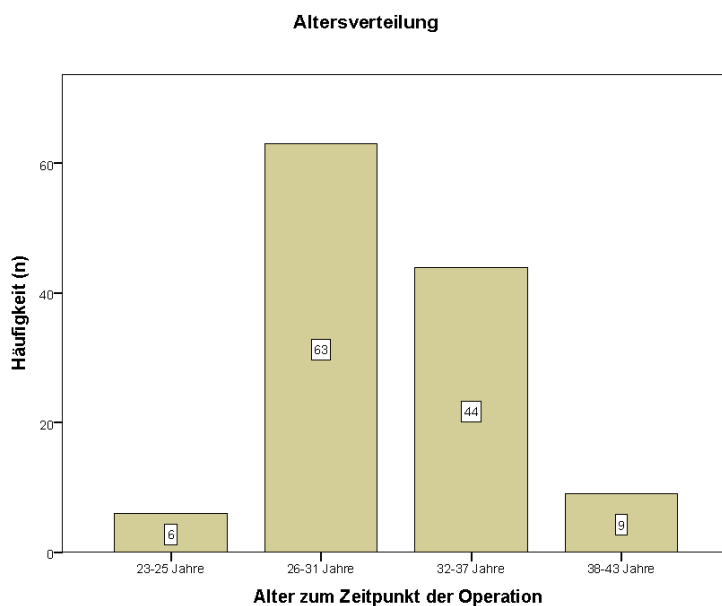


Abbildung 5: Altersverteilung der 122 RVT-Patientinnen.

##### 3.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Für den BMI ergab sich im Kollektiv ein Mittelwert von  $22,9 \pm 4,1$  kg/m<sup>2</sup> (Min. 17 kg/m<sup>2</sup>, Max. 39,3 kg/m<sup>2</sup>). Es erfolgte eine Gruppierung der BMI-Werte in folgende Kategorien: Untergewicht (<18,5 kg/m<sup>2</sup>), Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), Präadipositas (25-29,9

## Ergebnisse

kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patientinnen innerhalb der Gewichtsklassen.

Tabelle 4: Übersicht BMI-Verteilung (kg/m<sup>2</sup>) innerhalb des Kollektivs.

	<b>Untergewicht</b>	<b>Normalgewicht</b>	<b>Präadipositas</b>	<b>Adipositas</b>	<b>Gesamt</b>
n	8	88	19	7	122
%	6,6%	72,1%	15,6%	5,7%	100%

### 3.1.3 Reproduktiver Status

Bei 79 Frauen (64,8%) bestand im Vorfeld noch nie eine Schwangerschaft, 40 Frauen (32,8%) waren mindestens einmal zuvor schwanger gewesen und bei drei Patientinnen (2,5%) lagen weder Angaben zu vorherigen Schwangerschaften noch zur Parität vor. 35 von 122 Frauen (28,7%) hatten bereits mindestens ein Kind geboren. Eine Nulliparität wiesen 84 Patientinnen (68,9%) auf. In Abbildung 6 wird der reproduktive Status der behandelten Patientinnen dargestellt. Von den Frauen, die mindestens ein Kind geboren hatten (n=35), haben acht Frauen (22,9%) per Sectio caesare entbunden.

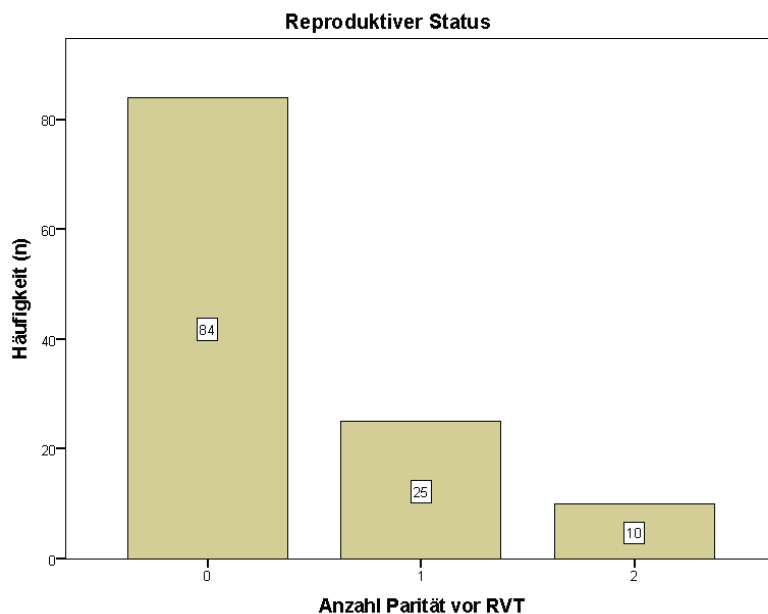


Abbildung 6: Reproduktiver Status der Patientinnen vor RVT.

46,7% der Patientinnen (n=57) nutzten im Vorfeld eine hormonelle Verhütungsmethode. Am häufigsten wurde die Antibabypille eingenommen (n=51, 41,8%). Darüber hinaus nutzten jeweils drei Frauen einen Hormonring und drei weitere eine Hormonspirale.

## Ergebnisse

90,2% der Patientinnen (n=110) gaben explizit einen starken Kinderwunsch an. Bei den zwölf weiteren Patientinnen fanden sich in den vorliegenden Unterlagen diesbezüglich keine konkreten Angaben.

### 3.1.4 (Gynäkologische) Vorerkrankungen mit möglicher Narben- und Adhäsionsbildung im kleinen Becken

Gynäkologische Vorerkrankungen mit möglichen Adhäsionen oder Vernarbungen im kleinen Becken waren bei 31 Patientinnen (25,4%) bekannt. Am häufigsten litten die Frauen an einer Endometriose mit 19 betroffenen Frauen im untersuchten Kollektiv (15,6%). Tabelle 5 zeigt die vorbeschriebenen Erkrankungen der Patientinnen, die eventuell eine Auswirkung auf die operative Parametrienresektion gehabt haben könnten.

Tabelle 5: (Gynäkologische) Vorerkrankungen.

<b>(Gynäkologische) Vorerkrankung mit Veränderungen im kleinen Becken</b>	Patientenanzahl n	(%)
Endometriose	19	(15,6%)
Myome	6	(4,9%)
(Pelvi-)Peritonitis	2	(1,6%)
postpartale Endometritis	1	(0,8%)
Endometriose + Myom	1	(0,8%)
Pelvic inflammatory disease + Myom	1	(0,8%)
Tubenabszess	1	(0,8%)
<b>Gynäkologische Vorerkrankungen Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>(25,4%)</b>
<b>Keine gynäkologischen Vorerkrankungen bekannt</b>	<b>91</b>	<b>(74,6%)</b>

## 3.2 Histologische Daten

Bei 46 Patientinnen (37,7%) wurde im Vorfeld zur histologischen Diagnosesicherung eine zervikale Biopsie entnommen. Bei 114 Frauen (93,4%) wurde außerdem eine Konisation durchgeführt. In der abschließenden pathologischen Befundung wurden die Ergebnisse aus der präoperativen Diagnostik sowie die Untersuchung des Operationspräparates berücksichtigt.

### 3.2.1 Horizontale Tumorgöße und Tumordinvasionstiefe

Die horizontale Tumorgöße betrug im Median 8,3 mm (IQR: 5,0-13,3). Der horizontal gemessene kleinste Tumor war 0,7 mm groß und der Größte 39 mm. Bei 13 Frauen

## Ergebnisse

(10,7%) überschritt die endgültige horizontale Gesamttumorgröße zwei Zentimeter. Aufgrund von fehlenden Angaben in den Befunden oder multifokal wachsenden Tumoren konnte für zwölf Patientinnen des Kollektivs (9,8%) keine horizontale Gesamttumorgröße bestimmt werden. Die Tumordinvasionstiefe (= zervikale Stromainfiltration) betrug sich im Median auf 4 mm (IQR: 2-5,2; Min.: 0,1 mm, Max.: 14 mm). Bei acht Patientinnen (6,6%) fehlten Angaben zur Tumordinvasionstiefe.

Bei der histopathologischen Untersuchung der RVT-Präparate ergab sich in 60,7% der Fälle (n=74) kein Malignitätsnachweis mehr. Hier scheint der Tumor bereits im Vorfeld mittels Konisation komplett entfernt worden zu sein. Bei 19 Frauen (15,6%) fand man eine Dysplasie und für 29 Präparate (23,8%) konnte noch ein konkreter Karzinomnachweis erbracht werden (Abbildung 7).

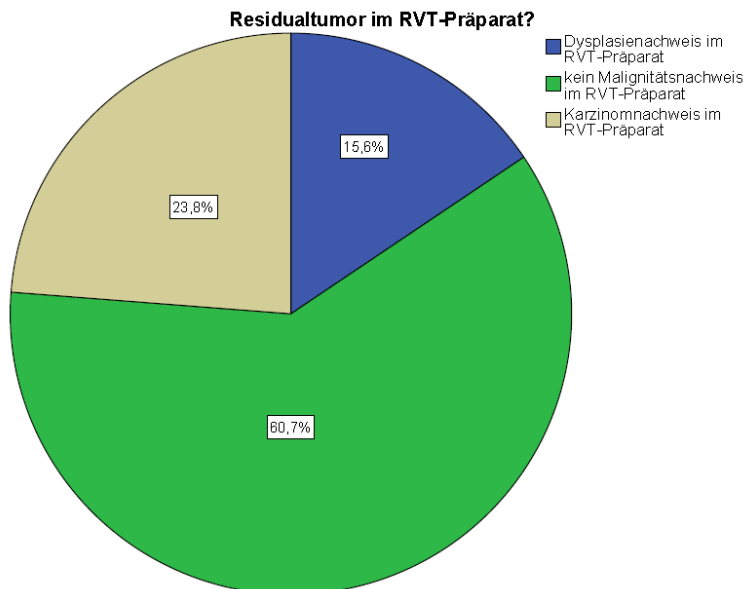


Abbildung 7: Residualtumor im RVT-Präparat?

### 3.2.2 FIGO-Stadium

In der nachfolgenden Tabelle 6 wird die Verteilung der FIGO-Stadien innerhalb des Patientenkollektivs dargestellt. Am häufigsten wurde die RVT im FIGO-Stadium Ib1 durchgeführt.



## Ergebnisse

Tabelle 6: FIGO-Stadium der 122 RVT-Patientinnen.

FIGO-Stadium	n	(%)
FIGO Ia1	25	(20,5%)
FIGO Ia2	23	(18,9%)
FIGO IaX*	3	(2,5%)
FIGO Ib1	70	(57,4%)
FIGO Ib2**	1	(0,8%)

\* Das genaue FIGO-Stadium konnte bei fehlenden Angaben in Vorbefunden oder bei multifokalen Läsionen nicht rekonstruiert werden.

\*\* Das endgültige FIGO-Stadium ergab sich erst postoperativ.

### 3.2.3 Tumorentität und Differenzierungsgrad (Grading)

Im untersuchten Kollektiv lagen vier verschiedene histologische Tumorentitäten vor. Dabei gestaltete sich die Verteilung wie folgt: In 81 Fällen (66,4%) fand sich ein Plattenepithelkarzinom, in 36 Fällen (29,5%) ein Adenokarzinom, in 4 Fällen (3,3%) ein adenosquamöses Karzinom und in einem Fall (0,8%) ein lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom. Eine Übersicht bietet folgendes Kreisdiagramm (Abbildung 8):

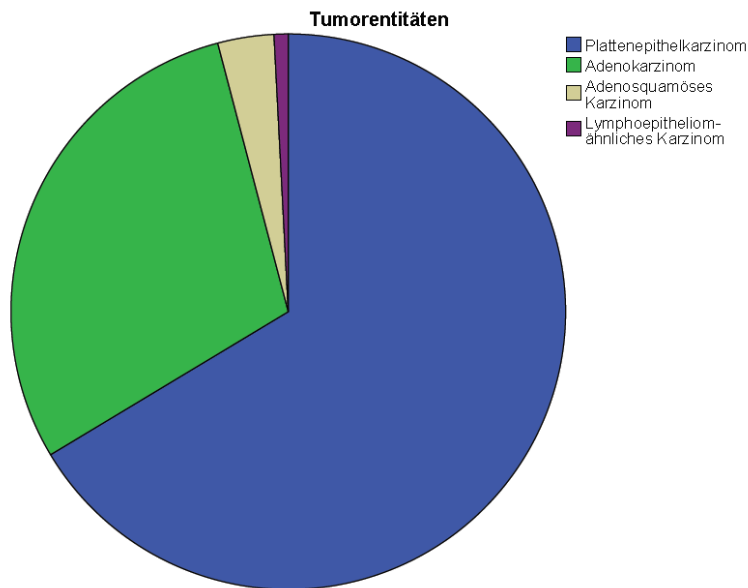


Abbildung 8: Vorhandene Tumorentitäten.

Bei 15 Frauen (12,3%) ergab sich in der histologischen Untersuchung ein gut differenziertes Karzinom (G1), bei dem Großteil der Patientinnen (n=74, 60,7%) lag ein mittelmäßig differenziertes Karzinom vor (G2) und bei 27 weiteren Frauen (22,1%)

## Ergebnisse

wurde ein schlecht differenziertes Karzinom, entsprechend dem Differenzierungsgrad G3, diagnostiziert.

### 3.2.4 L-, V-, Pn- und R-Status der RVT-Präparate

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die erhobenen L-, V-, Pn- und R-Status der RVT-Präparate. Dabei fiel auf, dass die Invasion der Perineuralscheiden (Pn-Status) in 95,1% der Fälle (n=116) nicht beschrieben wurde. Bei zwei Patientinnen (1,6%) ergab sich ein auffälliger Befund bezüglich des Resektionsrandes. In einem Fall wurde der R1-Status nachgewiesen, und in dem anderen Fall war der Befund fraglich. Es fanden sich bei beiden Frauen umschriebene mittelgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien, entsprechend einer CIN II und einer CIN III ohne Nachweis eines invasiven oder destruierenden Wachstums. Von der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde in beiden Fällen die Empfehlung zur regelmäßigen Nachsorge ausgesprochen.

*Tabelle 7: erweiterte Tumorklassifikation.*

	<b>L1-Nachweis</b>		<b>V1-Nachweis</b>		<b>Pn1-Nachweis</b>		<b>R1-Nachweis</b>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>ja</b>	32	(26,2%)	2	(1,6%)	0		1	(0,8%)
<b>nein</b>	81	(66,4%)	107	(87,7%)	6	(4,9%)	120	(98,4%)
<b>fraglich</b>	1	(0,8%)	0		0		1	(0,8%)
<b>fehlende Angaben</b>	8	(6,6%)	13	(10,7%)	116	(95,1%)	0	

## 3.3 Operative Daten

Die Operationen wurden an zwei verschiedenen Standorten der Klinik für Gynäkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. 65 der 122 RVTs (53,3%) fanden am Campus Benjamin Franklin und 57 (46,7%) am Campus Charité Mitte statt. Es wurde von montags bis freitags operiert, wobei mittwochs (n=42, 34,4%) und freitags (n=41, 33,6%) die meistens Eingriffe erfolgten. Montags und dienstags fanden je zehn RVTs statt (jeweils 8,2%) und donnerstags 19 (15,6%).

### 3.3.1 Operateure

Insgesamt wurde die RVTs von elf verschiedenen Operateuren nach standardisiertem Schema durchgeführt. Für die Auswertung der Daten wurden die fünf Hauptoperateure, die mindestens zehn Operationen durchgeführt haben, erfasst. Die restlichen Ärzte wur-

## Ergebnisse

den als Gruppe „andere Operateure“ zusammengefasst. Ein Operationsbericht war fehlend, sodass weder Operateur noch Operationszeit erhoben werden konnten. Tabelle 8 zeigt die Verteilungsrates der Eingriffe auf die einzelnen Operateure.

Tabelle 8: Operateure mit jeweiliger Anzahl an durchgeführten RVTs.

Operateure	Anzahl an durchgeführten RVTs	
	n	%
Operateur 1	37	(30,6%)
Operateur 2	24	(19,8%)
Operateur 3	15	(12,4%)
Operateur 4	15	(12,4%)
Operateur 5	10	(8,3%)
andere Operateure	20	(16,5%)
insgesamt	121	(100%) - ein Operationsbericht fehlend

In 13 Fällen (10,7%) handelte es sich um eine Ausbildungsoperation, bei der ein junger Operateur von einem erfahrenen Arzt oder einer erfahrenen Ärztin angeleitet wurde. Die Operateure wurden zusätzlich anhand der Spezialisierung aufgeteilt in gynäkologische Onkologen und Gynäkologen. 83,5% (n=101) der durchgeführten Eingriffe wurden von gynäkologischen Onkologen und 16,4% der RVTs (n=20) von Gynäkologen durchgeführt.

### 3.3.2 Operationsdauer

Bei 112 Frauen (91,8%) wurde die Lymphadenektomie in einer Sitzung mit der RVT durchgeführt. Bei diesen Patientinnen dauerte die Operation durchschnittlich 3 h 12 Min (SD± 43 Min) mit einer Minimaldauer von 1 h 52 Min und einer Maximaldauer von 4 h 56 Min. In zehn Fällen (8,2%) fand die Lymphknotenentfernung zeitlich in einem getrennten Eingriff vor der RVT statt. Diese Fälle wurden für die Berechnung der durchschnittlichen Operationsdauer nicht berücksichtigt.

## Ergebnisse

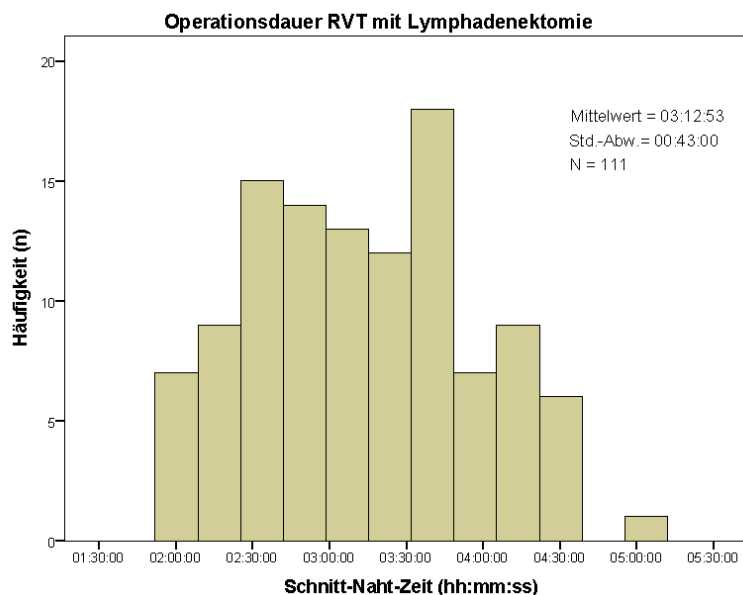


Abbildung 9: Dauer RVT + Lymphadenektomie (n = 111, da ein Operationsbericht fehlend war).

### 3.3.3 Lymphadenektomie

Bei der Lymphadenektomie wurden im Median neun Lymphknoten entnommen (IQR: 5-22). Die minimal entnommene Anzahl betrug zwei Lymphknoten und die maximale Anzahl 57 Lymphknoten. Alle entnommenen Lymphknoten zeigten sich in der pathologischen Schnellschnittuntersuchung tumorfrei. Bei einer Patientin wurden nachträglich mittels immunhistochemischer Untersuchung isolierte Karzinomzellen in einem von sieben resezierten pelvinen Lymphknoten festgestellt. Von den Pathologen wurde der Status pN0 (ITC) vergeben. Im Rahmen einer postoperativen Tumorkonferenz wurde für diese Patientin die Empfehlung zur Komplettierung der Lymphadenektomie und Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie gestellt. Die daraufhin durchgeführte pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung erbrachte weitere acht tumorfreie Nodi.

## Ergebnisse

### 3.4 Parametrien

Die Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die Informationen zu den Parametrien, die aus den Pathologiebefunden gewonnen werden konnten.

Tabelle 9: Beschreibung der Parametrien im pathologischen Befund.

Vorhandene Angaben zu den Parametrien im pathologischen Befundbericht	n	%
Parametrium-Länge, -Höhe, -Dicke rechts + Parametrium-Länge, -Höhe, -Dicke links = <b>Angaben zum Parametrium vollständig</b>	40	(32,8%)
Parametrium-Länge, -Höhe, -Dicke rechts + Parametrium links nicht erfasst = <b>Angaben zum Parametrium einseitig (rechts) vollständig, links kein Parametrium vorhanden</b>	1	(0,8%)
Parametrium-Länge, -Höhe, -Dicke links + Parametrium rechts nicht erfasst = <b>Angaben zum Parametrium einseitig (links) vollständig, rechts kein Parametrium vorhanden</b>	2	(1,6%)
Parametrium-Länge, -Höhe, -Dicke links + Parametrium rechts spärlich = <b>Angaben zum Parametrium einseitig (links) vollständig, rechts keine exakte Ausmessung des Parametriums</b>	2	(1,6%)
Parametrium rechts spärlich + Parametrium links spärlich = <b>beidseits keine exakte Ausmessung Parametriums</b>	23	(18,9%)
Parametrium rechts nicht erfasst + Parametrium links nicht erfasst = <b>Parametrium beidseits nicht vorhanden</b>	6	(4,9%)
Parametrium-Länge rechts + Parametrium-Länge links = <b>keine Angaben zu Höhe und Dicke des Parametriums</b>	1	(0,8%)
<b>Keine Angaben zum Parametrium rechts + links insgesamt</b>	47	(38,6%)
	122	(100%)

Bei den 50 Patientinnen mit messbaren Parametriumlängen auf rechter und linker Seite betrug die durchschnittlich resezierte Parametriumlänge, berechnet aus rechter und linker Parametriumlänge, im Median 2,25 cm (IQR: 1,35 – 3,0). Minimal lag eine Parametriumlänge von 0 cm und maximal eine Länge von 5,25 cm vor. Wie im Methodikteil beschrieben (siehe Punkt 2.5), wurde zusätzlich für 74 Patientinnen (60,7%) ein Parametriumgesamt volumen für das entnommene RVT-Präparat ermittelt. Dieses betrug im Median 0,91 cm<sup>3</sup> (IQR: 0,02 - 2,78). Die maximal entnommene Gewebemenge entsprach 16,9 cm<sup>3</sup>, minimal wurden 0 cm<sup>3</sup> Parametrium reseziert. Die Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Volumina.

# Ergebnisse

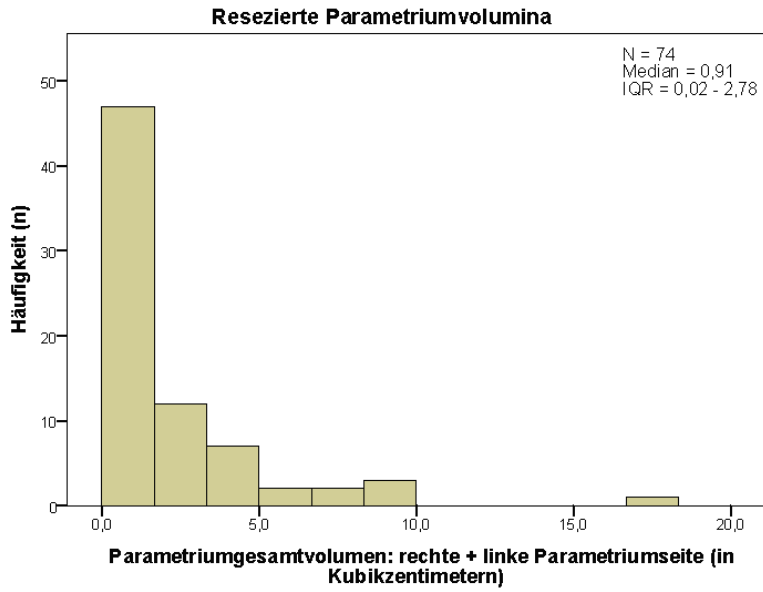


Abbildung 10: Resezierte Parametriumvolumina bei 74 RVT-Patientinnen.

Betrachtet man die Parametriumvolumina seitengetrennt, wurde auf der linken Seite (Median: 0,26 cm<sup>3</sup>; IQR: 0,006-1) mehr Gewebe als auf der rechten Seite (Median: 0,08 cm<sup>3</sup>; IQR:0,002-1,5) entnommen (Abbildung 11). Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant (asymptotischer Wilcoxon-Test: z=-0,21; p=0,83; n=74).

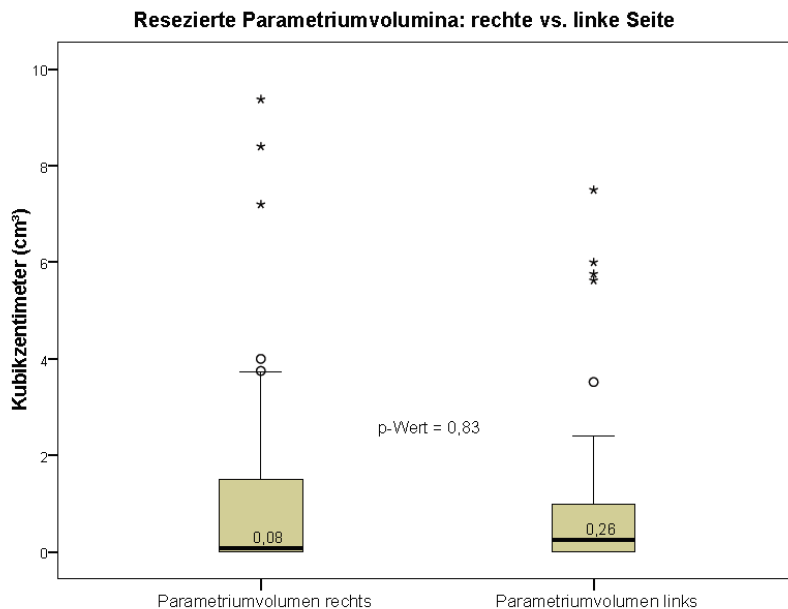


Abbildung 11: Resezierte Parametriumvolumina in Kubikzentimetern getrennt nach Präparatseite.

## Ergebnisse

Innerhalb des RVT-Präparates wurden bei fünf Frauen (5/74, 6,8%) insgesamt sieben Lymphknoten im parametranen Gewebe gefunden. Alle sieben parametranen Lymphknoten sowie das Parametrium an sich waren tumorfrei. Dies entspricht einer parametranen Invasion durch das Zervixfrühkarzinom von 0% (0/74).

Weiterführend wurden die vorhandenen Informationen über das Parametrium als kategoriale Variablen zusammengefasst (Tabelle 10). Für 37,7% der RVT-Präparate (n=46) wurden eine Länge, eine Höhe und eine Dicke des Parametriums ausgemessen. Bei sechs Patientinnen (4,9%) gab der histopathologische Befund an, dass das Parametrium nicht erfasst wurde. In weiteren 23 Fällen (18,9%) wurde das parametranes Gewebe im Befundbericht durch die Pathologen als „spärlich“ beschrieben. In den restlichen 38,5% der Fälle (n=47) wurde das Parametrium im pathologischen Befundbericht überhaupt nicht beschrieben. Zusammenfassend heißt das, dass eine dokumentierte Parametrektomie in 56,6% der Fälle erreicht wurde.

Tabelle 10: Kategoriale Einteilung der Parametrien.

<b>Parametrium kategorial</b>	n	%
Parametrium vorhanden und ausgemessen	46	(37,7%)
Parametrium beidseits spärlich	23	(18,9%)
Parametrium nicht erfasst	6	(4,9%)
Keine Angaben zum Parametrium	47	(38,5%)
Gesamt	122	(100%)

### 3.5 Postoperative Empfehlungen und Therapieplanänderungen

#### 3.5.1 Empfehlung zur Hysterektomie

Für zwei Frauen wurde im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz die Empfehlung zur Hysterektomie ausgesprochen. In einem dieser Fälle handelte es sich um ein Tumorstadium Ib1 V0 L0 PnX G2 mit einer horizontalen Tumorgroße von 39 mm. Bei fortbestehendem Kinderwunsch und Nulliparität entschied sich die Patientin gegen die Hysterektomie, erhielt eine RVT und zeigte bis zuletzt über eine Gesamtbeobachtungszeit von 18 Monaten eine unauffällige Nachsorge. Bei der zweiten Patientin handelte es sich um ein Tumorstadium IaX L1 VX PnX G2. In diesem Fall wurde das Zervixkarzinom während der Schwangerschaft in der 27. Schwangerschaftswoche festgestellt. Die Tumorkonferenz sprach die Empfehlung zur Wertheim-Sectio mit pelviner Lymphadenektomie als onkologisch sicherste Behandlung bei abgeschlossener

## Ergebnisse

Familienplanung aus. Bei Wunsch nach Uteruserhalt konnte alternativ eine Sectio mit pelviner Lymphknotenentfernung und nach sechs Wochen die radikale vaginale Trachelektomie durchgeführt werden. Der postoperative Beobachtungszeitraum von 15 Monaten zeigte sich unauffällig. Eine weitere Patientin erhielt 37 Monate nach radikaler vaginaler Trachelektomie auf eigenen Wunsch bei zwischenzeitlich definitiv abgeschlossener Familienplanung und auffälliger Nachsorge mit einem Pap-IIIID-Befund und Nachweis einer

HPV high risk Infektion eine Hysterektomie.

### 3.5.2 Empfehlung zur adjuvanten Therapie

Zwei Patientinnen wurde eine adjuvante Therapie empfohlen. Im ersten Fall ergab sich in einem von vier entnommenen Sentinel-Lymphknoten ein immunhistochemischer Nachweis isolierter Tumorzellen bei vorherigem negativen intraoperativen Schnellschnitt. Dieses wurde von den Pathologen als pN0 (ITC= isolierte Tumorzellen) gewertet. Die Tumorkonferenz empfahl die Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie oder alternativ bei ausgeprägtem Kinderwunsch die Komplettierung der pelvinen und paraaortalen Lymphadenektomie mit anschließender Chemotherapie. Die anschließenden Nachsorgeuntersuchungen wurden nicht in unserer Klinik durchgeführt, sodass weitere Informationen fehlen. Bei einer weiteren Patientin mit Tumorstadium Ib1 L0 V0 PnX R0 G2 wurde bei knappem Resektionsrand von 0,5 mm am Trachelektomiepräparat ebenfalls eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Alternativ wurde nach Aufklärung über mögliche Risiken eine intensive, engmaschige Nachsorge diskutiert. Nachsorgeuntersuchungen fanden nicht in unserer Klinik statt.

## 3.6 Einfluss individueller Patienteneigenschaften auf die resezierte Parametriumgröße

Im Folgenden wurden alle 74 Patientinnen betrachtet, bei denen ein Parametriumgesamtvolumen bestimmt werden konnte.

### 3.6.1 Einfluss des Alters der Patientin auf die resezierte Parametriumgröße

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der resezierten Parametriumgröße und dem Alter der Patientin zum Operationszeitpunkt ( $r_s = -0,004$ ,  $p = 0,97$ ,  $n = 74$ ). Dieses ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt.



## Ergebnisse

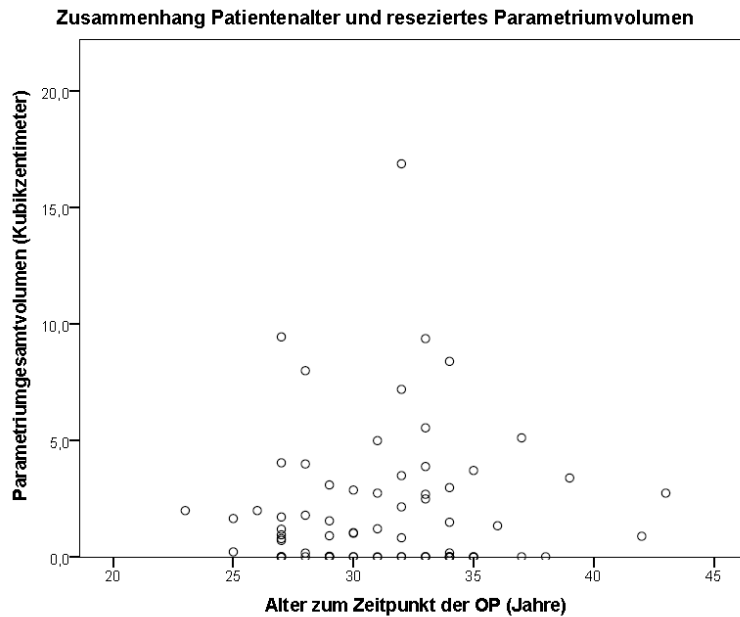


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der resezierten Parametriumgröße.

3.6.2 Einfluss des Body-Mass-Index der Patientin auf die resezierte Parametriumgröße

Für die Betrachtung des Einflusses des BMIs auf die resezierte Parametriumgröße erfolgte eine Gruppierung der BMI-Werte der untersuchten Frauen in folgende Kategorien: Untergewicht ( $<18,5 \text{ kg/m}^2$ ), Normalgewicht ( $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), Präadipositas ( $25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ ) und Adipositas ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Es fand sich ein signifikanter Unterschied für die resezierten Parametriumvolumina zwischen den Gewichtsgruppen (Chi-Quadrat=9,02,  $p=0,03$ ). Die durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) zeigten, dass bei Patientinnen mit Untergewicht signifikant weniger parametranes Gewebe als bei der Gruppe der Normalgewichtigen ( $z=-2,85$ ;  $p=0,027$ ) und der Gruppe der Präadipösen ( $z=-2,71$ ;  $p=0,041$ ) reseziert wurde. Bei den Patientinnen mit Untergewicht ( $n=3$ ) wurde jeweils kein Parametrium erfasst. Normalgewichtigen Patientinnen ( $n=54$ ) wurde im Median  $1,1 \text{ cm}^3$  Parametriumvolumen entnommen. Bei präadipösen Frauen ( $n=15$ ) betrug der Median an reseziertem Gewebevolumen  $0,8 \text{ cm}^3$  und bei Adipösen ( $n=2$ )  $0,1 \text{ cm}^3$ .

## Ergebnisse

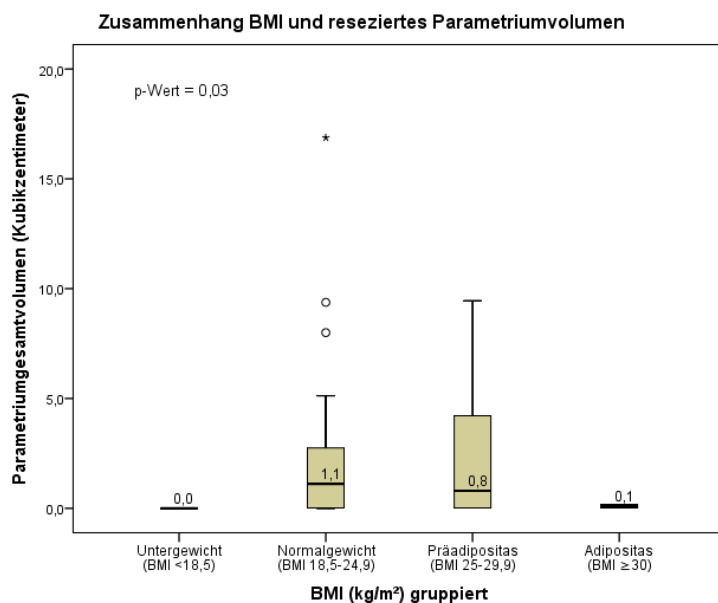


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen BMI und resezierter Parametriumgröße.

### 3.6.3 Einfluss des reproduktiven Status auf die resezierte Parametriumgröße

Die resezierten Parametrienvolumina bei Frauen mit Nulliparität (n=52) waren im Median größer als bei Frauen, die bereits mindestens ein Kind geboren hatten (n=20) (0,87 cm<sup>3</sup> vs. 0,55 cm<sup>3</sup>). Dieser Unterschied erwies sich im Mann-Whitney-U-Test jedoch als nicht signifikant (U=518,5, p=0,99). Anschließend wurden alle Frauen, die mindestens ein Kind geboren hatten, mit der Fragestellung betrachtet, ob die Geburtenanzahl einen Einfluss auf die resezierte Parametriumgröße hatte. Folgende Graphik 14 zeigt, dass bei Frauen mit nur einer Geburt im Median mehr Parametrium reseziert wurde als bei Frauen, die zwei Kinder geboren hatten (0,92 cm<sup>3</sup> vs. 0,02 cm<sup>3</sup>). Der Mann-Whitney-U-Test zeigte, dass der Unterschied nicht signifikant war (U=27, p=0,16). Zusätzlich wurde untersucht, ob der Geburtsmodus einen Einfluss auf die resezierte Parametriumgröße hatte. Dazu wurden alle Patientinnen miteinander verglichen, die vor der primären operativen Therapie mindestens ein Kind geboren hatten (n=20). Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der resezierten Parametriumgröße zwischen der Gruppe, die vaginal entbunden hatte (n=13) und der Gruppe, die eine Sectio caesare in der Vorgeschichte hatte (n=5). Dieses wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests überprüft (U=30, p=0,8).

## Ergebnisse

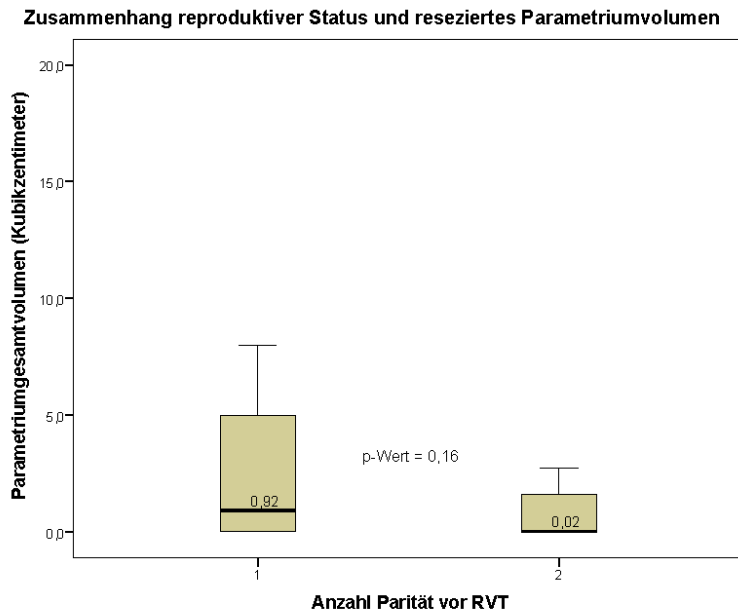


Abbildung 14: Zusammenhang der Paritätenanzahl und der resezierten Parametriengröße.

Auch die Anzahl der Schwangerschaften scheint keinen signifikanten Einfluss auf die resezierte Parametriengröße zu haben. Bei Frauen ohne vorherige Schwangerschaft (n=49) wurde im Median 0,8 cm<sup>3</sup> Parametrium entnommen. Bei einer vorherigen Gravida (n=13) betrug die resezierte Parametriengröße im Median 1,56 cm<sup>3</sup>, bei zwei Gravidae (n=7) 1,5 cm<sup>3</sup>, bei drei Gravidae (n=2) 0,01 cm<sup>3</sup> und bei vier Gravidae (n=1) 0,02 cm<sup>3</sup>. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen gefunden werden (Chi-Quadrat=6,85, p=0,14).

3.6.4 Einfluss gynäkologischer Vorerkrankungen auf die resezierte Parametriengröße  
Unter Punkt 3.1.4 (siehe Seite 42) findet sich ein Überblick über vorhandene gynäkologische Vorerkrankungen des Patientenkollektivs, die möglicherweise Verwachsungen und Adhäsionen im kleinen Becken verursachen und damit die Parametrienresektion beeinflusst haben könnten. Für die nachfolgende Betrachtung wurde alle Patientinnen mit derartigen Vorerkrankungen in einer Gruppe zusammengefasst und mit Patientinnen ohne Vorerkrankungen verglichen. Bei Patientinnen mit gynäkologischen Vorerkrankungen (n=17) ergab sich im Median ein reseziertes Parametriumgesamt volumen von 1,5 cm<sup>3</sup>. Bei Frauen ohne Vorerkrankungen im kleinen Becken wurde im Median weniger Parametrium entnommen mit 0,83 cm<sup>3</sup>. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen erwies sich im Mann-Whitney-U-Test als nicht signifikant (U=420,5,

## Ergebnisse

p=0,4). Abbildung 15 zeigt die resezierten Parametriumvolumina für die beiden Gruppen.

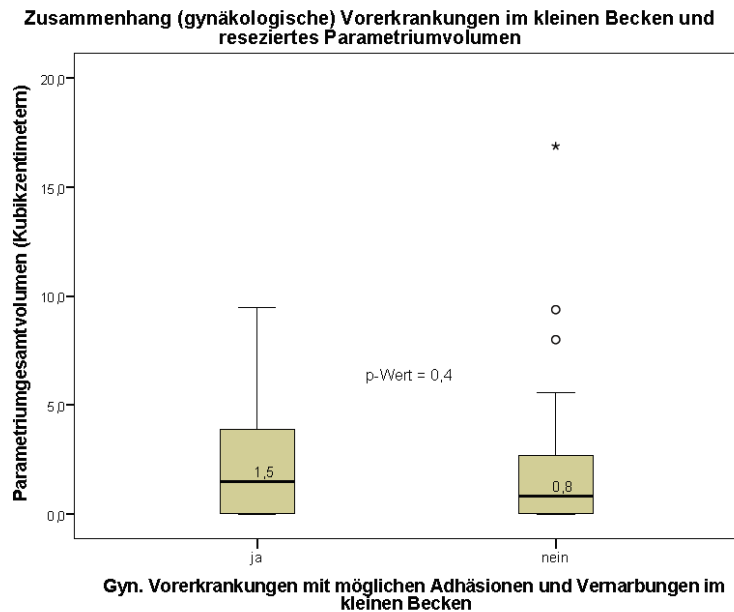


Abbildung 15: Zusammenhang (gynäkologische) Vorerkrankungen im kleinen Becken und resezierte Parametriumgröße.

### 3.6.5 Einfluss der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die resezierte Parametriumgröße

Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen (n=35), wurde im Median mehr Parametrium reseziert als bei Frauen ohne Hormoneinnahme (n=29) (1,2 cm<sup>3</sup> vs. 0,72 cm<sup>3</sup>). Dieser Unterschied ist graphisch in Abbildung 16 dargestellt. Der anschließend durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigte jedoch, dass es sich um einen nicht signifikanten Unterschied handelt (U=426, p=0,26).

## Ergebnisse

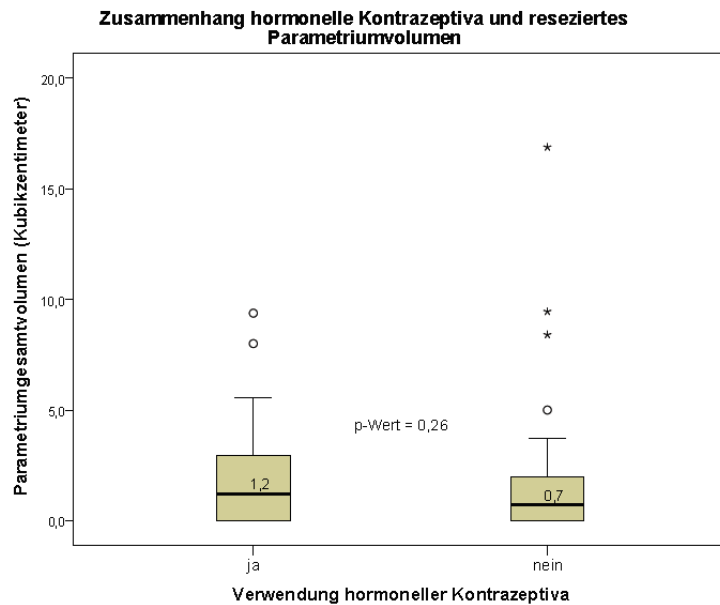


Abbildung 16: Zusammenhang Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und resezierte Parametriumgröße.

### 3.6.6 Einfluss der Tumorgröße sowie der Tumordinvasionstiefe (Stromainfiltration) auf die resezierte Parametriumgröße

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der horizontal gemessenen Tumorgröße oder der Tumordinvasionstiefe (Stromainfiltration) und der resezierten Parametriumgröße festgestellt werden. Für die horizontale Tumorgröße ergab sich ein Spearman Korrelationskoeffizient  $r_s=0,203$  mit  $p=0,09$  sowie für die Tumordinvasionstiefe ein Spearman Korrelationskoeffizient  $r_s=0,193$  mit  $p=0,11$ . Die Beziehung von Tumorgröße und Tumordinvasionstiefe zur Größe des resezierten parametranen Gewebes ist in den Streudiagrammen 17 und 18 dargestellt.

# Ergebnisse

**Zusammenhang horizontale TumorgroÙe und reseziertes Parametriumvolumen**

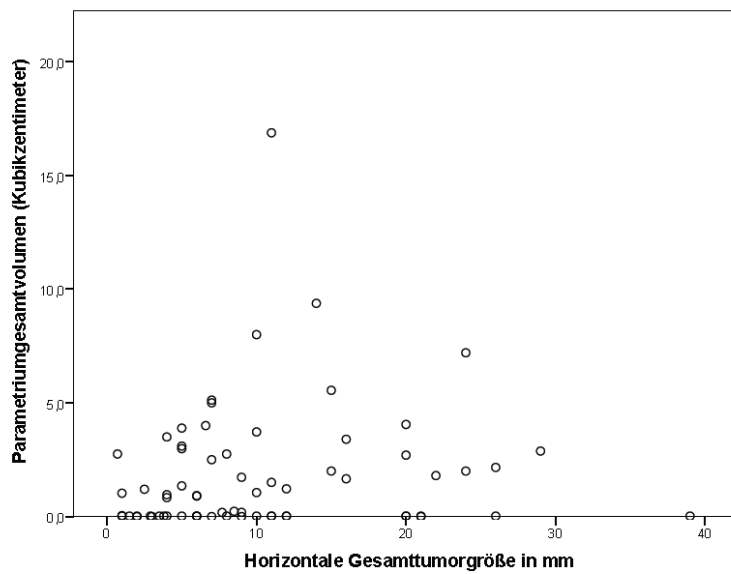


Abbildung 17: Zusammenhang TumorgroÙe und resezierte ParametriumgroÙe.

**Zusammenhang Tumorinvasionstiefe und reseziertes Parametriumvolumen**

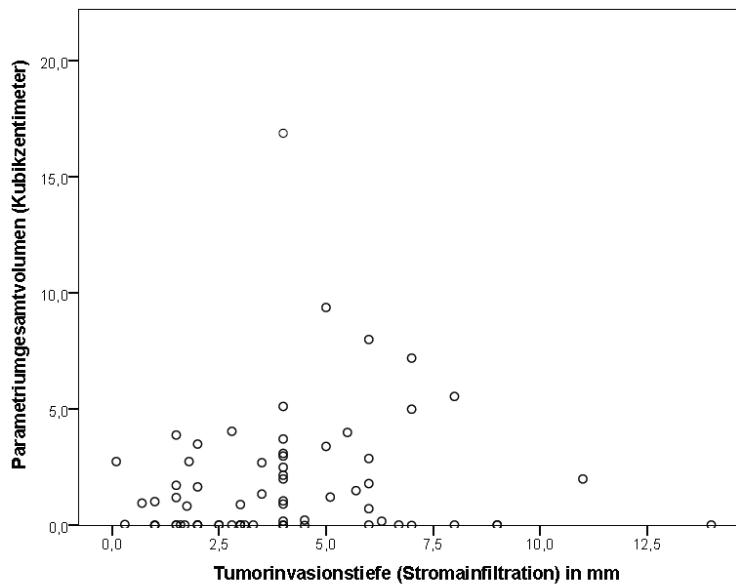


Abbildung 18: Zusammenhang Tumorinvasionstiefe und resezierte ParametriumgroÙe.

### 3.6.7 Einfluss des FIGO-Stadiums auf die resezierte ParametriumgroÙe

Wie unter Punkt 3.2.2 (siehe Seite 43) beschrieben lag bei einem GroÙteil der Patientinnen (n=40, 54,1%) ein FIGO-Tumorstadium Ib1 vor. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht über die GröÙe der resezierten Parametrien in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.

## Ergebnisse

Tabelle 11: Zusammenhang FIGO-Stadium und resezierte Parametriumgröße.

FIGO-Stadium (n)	Größe der resezierten Parametriumvolumina			
	Median	IQR	Minimum	Maximum
FIGO Ia1 (n=16)	0,44 cm <sup>3</sup>	0,02 – 1,16	0 cm <sup>3</sup>	9,5 cm <sup>3</sup>
FIGO Ia2 (n=15)	0,8 cm <sup>3</sup>	0,02 – 2,5	0 cm <sup>3</sup>	3,9 cm <sup>3</sup>
FIGO IaX (n=3)	0,02 cm <sup>3</sup>	0 - .	0 cm <sup>3</sup>	8,4 cm <sup>3</sup>
FIGO Ib1 (n=40)	1,58 cm <sup>3</sup>	0,02 – 3,64	0 cm <sup>3</sup>	16,9 cm <sup>3</sup>

Im Stadium Ib1 wurde mehr parametranes Gewebe reseziert als in den niedrigeren Tumorstadien. Dieser Unterschied erreichte im Kruskal-Wallis-Test jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $\chi^2=2,31$ ,  $p=0,51$ ).

### 3.6.8 Einfluss der Tumorentität auf die resezierte Parametriumgröße

Im untersuchten Kollektiv gab es vier verschiedene Tumorentitäten, wobei das Plattenepithel- und das Adenokarzinom, wie erwartet, den größten Anteil ausmachten. Es zeigte sich, dass die Tumorentität keinen signifikanten Einfluss auf die resezierte Parametriengröße hatte (Kruskal-Wallis-Test:  $\chi^2= 5,3$ ,  $p=0,15$ ). Die Abbildung 19 gibt eine Übersicht über die resezierten Parametriumvolumina pro Tumorentität.

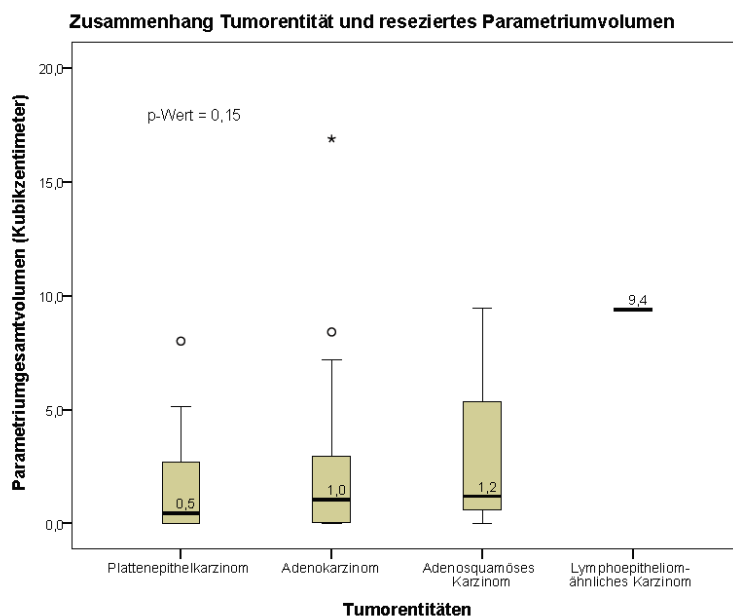


Abbildung 19: Zusammenhang Tumorentität und resezierte Parametriumgröße.

## Ergebnisse

### 3.7 Einfluss äußerer Faktoren auf die resezierte Parametriumgröße

#### 3.7.1 Einfluss des Operationsortes auf die resezierte Parametriumgröße

Im Nachfolgenden wurde untersucht, ob der Operationsort einen Einfluss auf die resezierte Parametriengröße hatte. Indirekt wurden damit mehrere Kriterien betrachtet und zusammengefasst: der Operateur, das Operationsteam und auch die pathologische Aufarbeitung und Dokumentation an den zwei verschiedenen Standorten. Insgesamt wurden, wie unter Punkt 3.3 gezeigt (siehe Seite 45), mehr Operationen am Standort CBF durchgeführt. Da für die Untersuchung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die entnommene Parametriengröße jedoch nur die Patientinnen eingeschlossen werden konnten, bei denen messbare Parametrien beschrieben wurden, flossen letztendlich mehr Daten vom Campus CCM in die nachfolgende Untersuchung ein (CCM n=39, 52,7% vs. CBF n=35, 47,3%). Abbildung 20 stellt dar, dass am Standort CBF im Median deutlich radikaler operiert und mehr Parametrium als am Standort CCM reseziert wurde: 1,8 cm<sup>3</sup> vs. 0,2 cm<sup>3</sup> (CBF IQR: 0,02-3,5; CCM IQR: 0,02-1,7). Im Mann-Whitney-U-Test erwies sich dieser Unterschied als signifikant mit U=493,5 und p=0,038. Die Effektstärke nach Cohen (83) liegt bei r= -0,24 und entspricht einem schwachen Effekt.

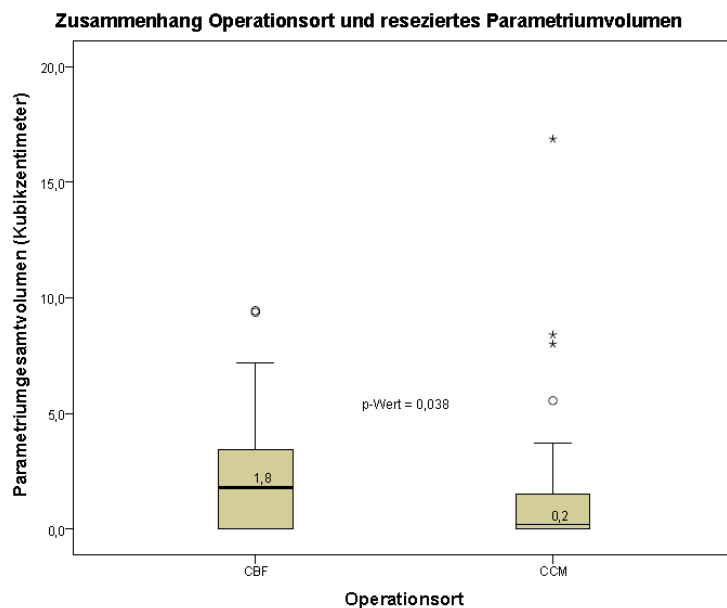


Abbildung 20: Zusammenhang Operationsort und resezierte Parametriumgröße.

Anschließend verglichen wir die vorhandenen pathologischen Aufarbeitungsdetails und Dokumentation der Parametrienbefunde getrennt nach Operationsstandort. Da hier nun



## Ergebnisse

wiederum alle vorhandenen Angaben zum Parametrium als kategoriale Variable betrachtet wurden, konnten die Daten von allen 122 Patientinnen in die Analyse einfließen (65 RVTs vom Standort CBF und 57 RVTs vom Standort CCM). Abbildung 21 gibt einen Überblick über die vorhandenen Angaben zum Parametrium im pathologischen Befundbericht (Standort CBF vs. Standort CCM). Es wird deutlich, dass die Parametrien am Standort CBF deutlich häufiger nicht im Befundbericht beschrieben wurden und damit keinerlei Angaben zum Parametrium vorlagen (CBF n=30/65 vs. CCM n=17/57, das heißt 46,2% vs. 29,8%). Am Standort CCM wurde das Parametrium im pathologischen Befundbericht häufiger als „spärlich“ beschrieben (CCM n=14/57 vs. CBF n=9/65, das heißt 24,6% vs. 13,8%). Das Parametrium wurde an beiden Standorten etwa gleich häufig detailliert vermessen und im pathologischen Befundbericht beschrieben (CBF n=24/65 vs. CCM n=22/57, das heißt 36,9% vs. 38,6%). Die Angabe, dass das Parametrium nicht erfasst wurde, fand sich am Standort CBF in 3,1% der Fälle und am Standort CCM in 7% der Fälle (CBF n=2/65 vs. CCM n=4/57). Die Aufarbeitung und Befundung der RVT-Präparate zeigten demnach an beiden Standorten unterschiedliche Details. Allerdings war der Zusammenhang zwischen den vorhandenen Aufarbeitungsdetails und dem Operationsstandort statistisch nicht signifikant ( $p=0,2$ ).

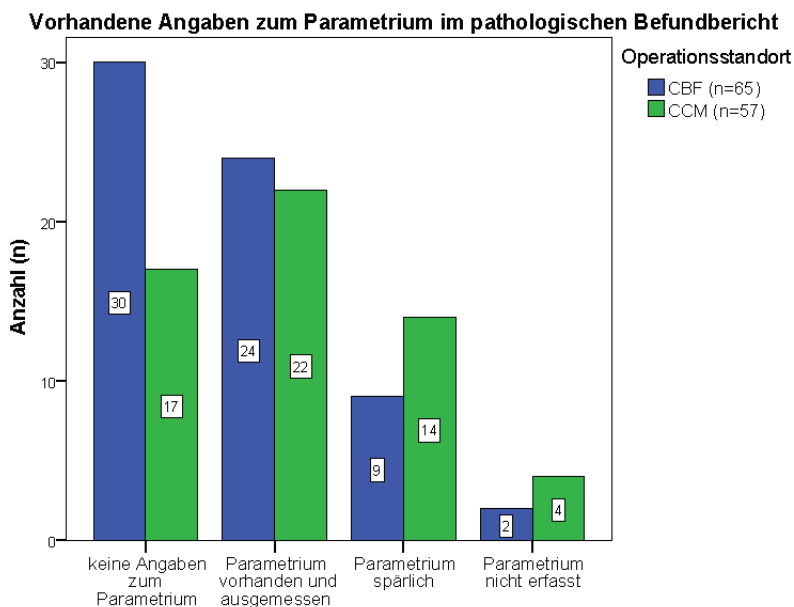


Abbildung 21: Vorhandene Angaben zum Parametrium im pathologischen Befundbericht nach Standort.

## Ergebnisse

### 3.7.2 Einfluss des Wochentages auf die resezierte Parametriumgröße

Die meisten RVT-Eingriffe fanden an den Wochentagen Mittwoch und Freitag statt. Mittwochs wurde im Median 1,29 cm<sup>3</sup> und freitags nur 0,02 cm<sup>3</sup> parametranes Gewebe reseziert. Im direkten Vergleich erwies sich der Unterschied jedoch nicht als signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $U=250,0$ ,  $p=0,1$ ). Auch bei der Betrachtung aller Wochentage ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den resezierten Parametriumvolumina und dem Operations-Wochentag finden (Kruskal-Wallis-Test:  $\text{Chi}^2=4,61$ ,  $p=0,3$ ).

Zusammenhang Operations-Wochentag und reseziertes Parametriumvolumen

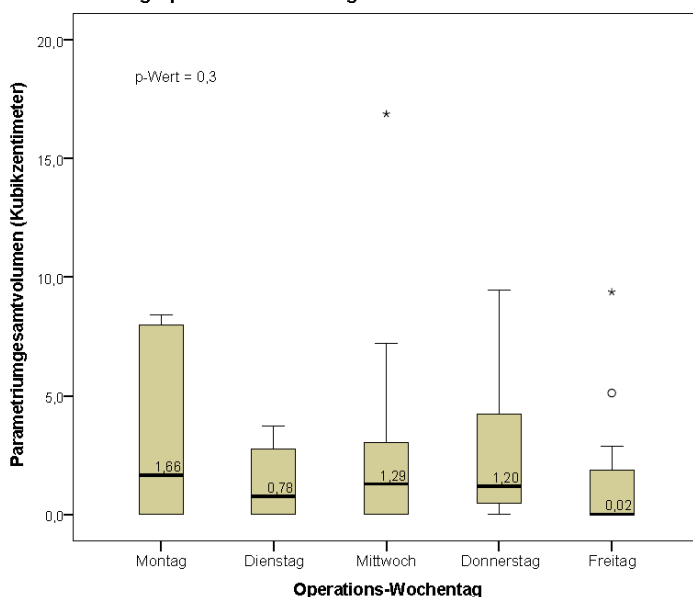


Abbildung 22: Zusammenhang Operations-Wochentag und resezierte Parametriumgröße.

### 3.7.3 Einfluss der Operationsdauer auf die resezierte Parametriumgröße

In der nachfolgenden Untersuchung wurde überprüft, ob die Operationsdauer einen Einfluss auf die entnommene Parametriumgröße hatte. Dabei wurden nur die Patientinnen betrachtet, bei denen die Lymphadenektomie zeitgleich mit der RVT stattfand ( $n=69$ ). In einem Fall fehlt der Operationsbericht, sodass die Operationsdauer nicht nachvollzogen werden konnte. Somit wurden für die Berechnung 68 Frauen eingeschlossen. Das folgende Streudiagramm 23 zeigt, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und der Größe des resezierten parametranen Gewebes gab. Dies wurde mit der Rangkorrelationsanalyse nach Spearman bestätigt ( $r_s=0,071$ ,  $p=0,57$ ).

## Ergebnisse

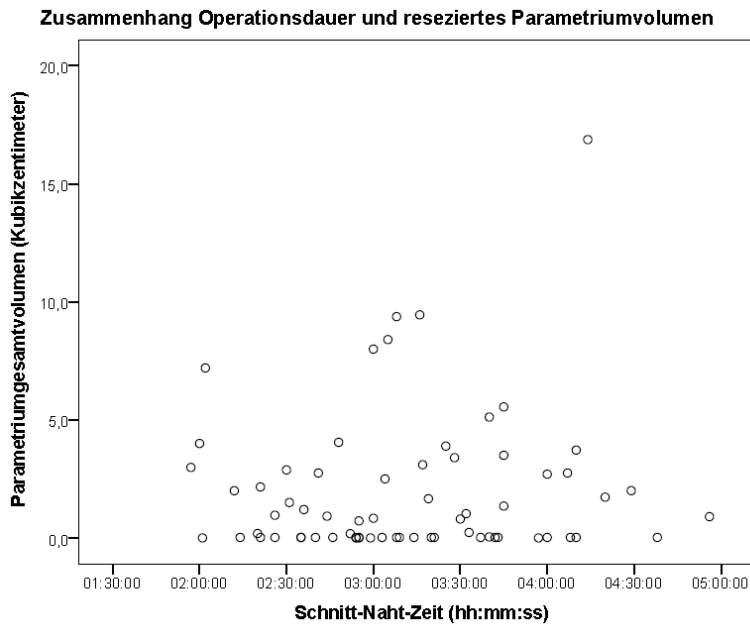


Abbildung 23: Zusammenhang Dauer RVT + Lymphadenektomie und resezierte Parametriumgröße.

### 3.7.4 Einfluss des Operators auf die resezierte Parametriumgröße

Anschließend wurde der Einfluss des Operators auf das resezierte Parametrienvolumen untersucht. Fünf Hauptoperatoren, die insgesamt jeweils mindestens zehn RVTs durchgeführt haben, wurden untereinander und mit einer Gruppe „andere Operatoren“ verglichen (Abbildung 24). Dabei zeigte sich im Kruskal-Wallis-Test zunächst, dass der Operator einen signifikanten Einfluss auf die resezierte Parametriumgröße hatte (Chi-Quadrat 12,4,  $p=0,03$ ). Es gab demnach Operatoren, die reproduzierbar radikaler operierten als andere. In den anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests), in denen die Operatoren paarweise verglichen wurden, wurde das Signifikanzniveau  $p=0,05$  allerdings nicht mehr erreicht.

## Ergebnisse

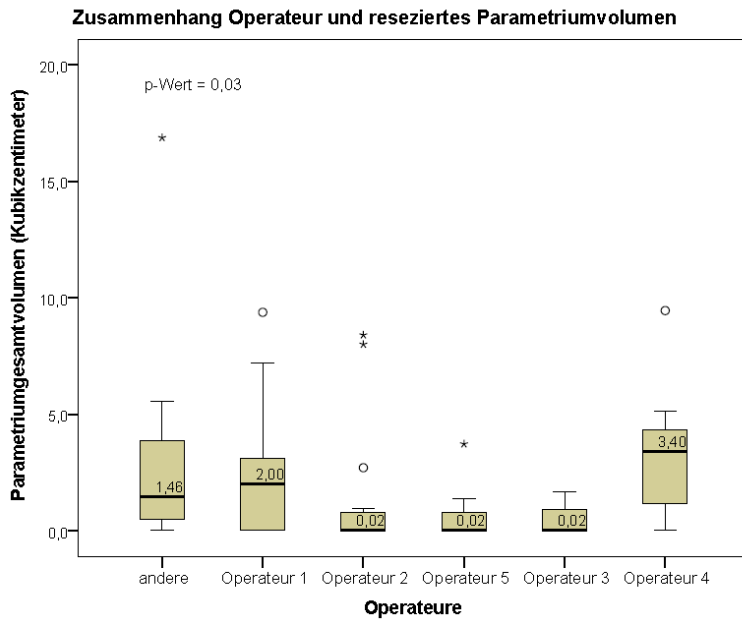


Abbildung 24: Zusammenhang Operateur und resezierte Parametriumgröße.

Es wurde zudem analysiert, ob es einen Unterschied zwischen den resezierten Parametriumgrößen von gynäkologischen Onkologen (n=61, 83,6%) und von Gynäkologen (n=12, 16,4%) gab. Operierende Gynäkologen entnahmen im Median mehr parametrisches Gewebe als gynäkologische Onkologen. Dieser Unterschied erwies sich aber als nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $U=278,5$ ,  $p=0,186$ ). Tabelle 12 gibt einen Überblick über die entnommenen Volumina pro Spezialisierungsgruppe.

Tabelle 12: Zusammenhang Spezialisierung und resezierte Parametriumgröße.

	<b>Gynäkologische Onkologen</b> (Anzahl an durchgeführten RVTs: n=61, 83,6%)	<b>Gynäkologen</b> (Anzahl an durchgeführten RVTs: n=12, 16,4%)
<b>Resezierte Parametriumgröße pro Spezialisierungsgruppe</b>		
Median	0,7 cm <sup>3</sup>	1,5 cm <sup>3</sup>
IQR	0,02-2,8 cm <sup>3</sup>	0,25-4,4 cm <sup>3</sup>
Minimum	0 cm <sup>3</sup>	0,02 cm <sup>3</sup>
Maximum	9,45 cm <sup>3</sup>	16,88 cm <sup>3</sup>

Auch die Auswirkung der Händigkeit des Operateurs auf die resezierte Parametriumgröße wurde überprüft. Nur einer der fünf Hauptoperateure war Linkshänder. Da die Operateure unterschiedliche Ausmaße an Parametrium entnahmen, wurden die

## Ergebnisse

Parametriumvolumina des Linkshänders nur mit den Volumina von zwei rechtshändigen Operateuren verglichen, die durchschnittlich etwa die gleiche Menge an parametranen Gewebe entnahmen wie er. Die rechte und linke Parametriumseite wurden getrennt voneinander betrachtet mit der Hypothese, dass Rechtshänder durchschnittlich mehr Gewebe auf der rechten Seite und Linkshänder durchschnittlich mehr Gewebe auf der linken Seite resezierten. Es ließ sich jedoch kein Unterschied zwischen den Links- und Rechtshändern finden. Sie entnahmen sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite etwa gleich viel parametranes Gewebe unabhängig von ihrer dominanten Operateurshand (exakter Mann-Whitney-U-Test:  $U=98,000$ ,  $p=0,18$ ;  $U=119,500$ ,  $p=0,56$ ).

### 3.7.5 Einfluss des Ausbildungsstands des Operateurs auf die resezierte Parametriumgröße

In acht Fällen (11%) handelte es sich bei der durchgeführten RVT um eine Ausbildungsoperation. Das heißt, dass ein Operateur mit weniger Erfahrung unter Aufsicht und Anleitung eines erfahrenen Operateurs den Eingriff durchgeführt hat. Im Nachfolgenden wurde untersucht, ob der Ausbildungsstand und die Erfahrung des Operateurs Auswirkungen auf die resezierte Parametriumgröße hatten. Die Graphik 25 veranschaulicht, dass der Unterschied der entnommenen Volumina zwischen den erfahrenen und weniger erfahrenen Operateuren sehr gering und nicht signifikant war (Mann-Whitney-U-Test:  $U=260$ ,  $p=1,0$ ). Erfahrene Operateure resezierten im Median  $0,83 \text{ cm}^3$  und Operateure in Ausbildung im Median  $0,97 \text{ cm}^3$  parametranes Gewebe.

## Ergebnisse

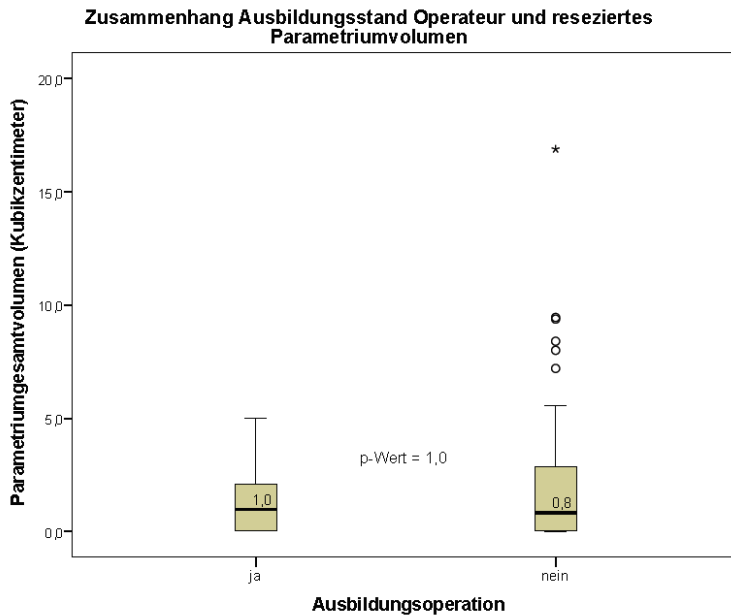


Abbildung 25: Zusammenhang Ausbildungsstand Operateur und resezierte Parametriumgröße.

### 3.8 Follow-up

Von den 122 Patientinnen des Kollektivs nahmen 84 Frauen (84/122, 68,9%) an den Nachsorgeuntersuchungen in Berlin teil und konnten in das Langzeit-Follow-up eingeschlossen werden.

### 3.9 Rezidivfreies Überleben

Die Nachbeobachtungszeit wurde definiert als Zeitraum vom Operationsdatum bis zum letzten dokumentierten Nachsorgetermin zum Zeitpunkt der Datenakquirierung bzw. bis zum Ausscheiden der Patientin aus der Beobachtungsgruppe. Dabei wurden die vorliegenden Daten aus zwei verschiedenen Perspektiven betrachtet. Zuerst wurde der Fokus auf alle Patientinnen der Kohorte, die an den Nachsorgeuntersuchungen in Berlin teilnahmen, gelegt. Dazu gehörten 84 der insgesamt 122 eingeschlossenen Frauen (68,9%). Für diese Patientinnen ergab sich eine mediane Beobachtungszeit von 23 Monaten (IQR: 13,3-37). Die kürzeste Beobachtungszeit betrug 3 Monate, die längste 65 Monate. Anschließend wurden nur die Patientinnen betrachtet, bei denen ein messbarer Wert für das Parametriumvolumen bestimmt werden konnte (n=74). Von diesen Frauen konnten 67,6% (n=50) für die Nachsorgeuntersuchungen erreicht werden. Die mediane Beobachtungszeit in dieser Teilgruppe lag bei 25,5 Monaten (IQR: 14,5-37,3), minimal bei 6 Monaten und maximal bei 56 Monaten.

## Ergebnisse

Bis zum Ende der Datenakquirierung ist im vorliegenden Kollektiv keine der 122 Patientinnen verstorben. Die Gesamtüberlebensrate lag damit bei 100%. Eine Patientin des betrachteten Kollektivs entwickelte ein Rezidiv. Dies entspricht einer Rezidivrate von 0,82% (1/122). Bei der betroffenen Patientin lag ein schlecht differenziertes Zervixkarzinom (G3) im FIGO-Stadium Ib1 mit L0, V0, PnX, N (0/26) vor. Die histopathologische Untersuchung ergab eine gänzlich andere Tumorentität als beim Rest des Patientenkollektivs: ein lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom. Der Verdacht auf ein lymphogenes, rechts iliakal lokalisiertes Rezidiv wurde 18 Monate nach der RVT in einer routinemäßigen MRT-Nachsorgeuntersuchung gestellt. Es erfolgte eine systematische Lymphadenektomie, die den Rezidivverdacht bestätigte (1/43 Lymphknoten positiv). Anschließend wurde eine Radiochemotherapie mit perkutaner Radiotherapie des pelvinen Lymphabflussweges durchgeführt. Bei der Patientin wurde im Vergleich zum Rest des Kollektivs überdurchschnittlich viel parametranes Gewebe entnommen (9,38 cm<sup>3</sup> vs. Median von 0,91 cm<sup>3</sup>).

Die Graphik 26 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben. Auf der X-Achse ist die Beobachtungszeit seit Operationsdatum in Monaten aufgeführt. Die Y-Achse zeigt die nach Kaplan-Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben. Die geschätzte 5-Jahres-rezidivfreie-Überlebensrate des vorliegenden Kollektivs beträgt 97,6% (95%-CI: 92,9-100). Eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit konnte statistisch aufgrund des Vorliegens von nur einem Rezidiv nicht bestimmt werden.

## Ergebnisse

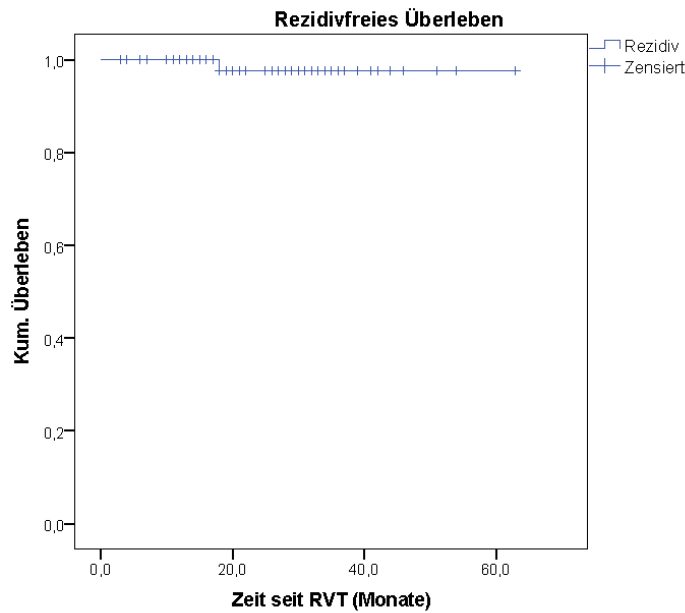


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben.

### 3.10 Ereignisfreies Überleben (= Überlebenszeit ohne auffällige Befunde in der Nachsorge)

Weiterhin wurde für das Kollektiv die ereignisfreie Überlebenszeit analysiert. Ein Ereignis war dabei durch das Auftreten eines auffälligen Pap-Tests in der Nachsorge oder durch das Auftreten eines Rezidivs definiert. Als auffällige Pap-Tests wurden Untersuchungen mit folgenden Befunden gewertet: Pap IIg, Pap IIp, Pap III, Pap IIID, Pap IIIg, Pap IIIp, Pap IV. Im Verlauf der Beobachtungszeit wurde am 01.07.2014 die neue Münchner Nomenklatur III veröffentlicht (84). Es liegen aus diesem Grund sowohl Pap-Befunde auf Grundlage der Münchner Nomenklatur II als auch auf Grundlage der Münchner Nomenklatur III vor. Graphik 27 stellt die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben dar. Auf der X-Achse ist die Beobachtungszeit seit Operationsdatum in Monaten aufgetragen, während die Y-Achse die geschätzte kumulative Inzidenz für einen auffälligen Befund in der Nachsorge darstellt. Vereinfacht gesagt, zeigt die Y-Achse den Anteil an Frauen, der zu einem definierten Zeitpunkt (X-Achse) bereits eine auffällige Nachsorge aufweist. Nach einem, zwei und drei Jahren lagen die geschätzten kumulativen Inzidenzen für eine auffällige Nachsorge im gesamten Follow-up-Kollektiv (n=84) bei 15,1%, 35,6% und 47,8%. Die mediane Ereigniszeit bis zum ersten auffälligen Nachsorgetermin lag bei 37 Monaten mit einem 95%-Konfidenzintervall von 23 – 51 Monaten.



## Ergebnisse

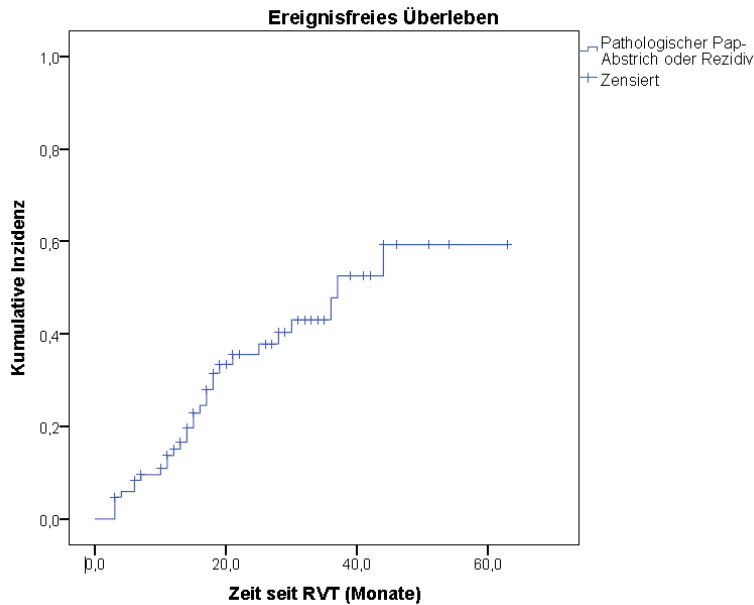


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben.

### 3.10.1 Einfluss der resezierten Parametriumgröße auf den Verlauf der Nachsorge

Weiterführend wurde der Einfluss der resezierten Parametriumgröße auf den Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen überprüft. Die Anzahl an Patientinnen, die an der Nachsorge teilnahmen und bei denen gleichzeitig messbare Parametriumvolumina im ursprünglichen RVT-Präparat vorhanden waren, betrug 50. Dieses Teilkollektiv (n=50) wurden anhand ihrer Parametriumgesamtvolumina in drei Gruppen unterteilt:

Tabelle 13: Gruppenbildung anhand der Größe des resezierten Parametriums.

	Parametriumvolumen in cm <sup>3</sup>	n	(%)
<b>Gruppe 1</b>	0 cm <sup>3</sup> (kein Parametrium erfasst)	5	(10%)
<b>Gruppe 2</b>	0,01 cm <sup>3</sup> - 2 cm <sup>3</sup> („mäßig reseziertes Parametrium“)	25	(50%)
<b>Gruppe 3</b>	> 2cm <sup>3</sup> („großzügig reseziertes Parametrium“)	20	(40%)

Abbildung 28 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die geschätzte kumulative Inzidenz für einen auffälligen Befund in der Nachsorge in den Gruppen eins bis drei, in denen jeweils unterschiedliche Ausmaße an Parametrium entnommen wurden (siehe Tabelle 13). Auf der X-Achse ist die Beobachtungszeit seit Operationsdatum in Monaten aufgetragen. Die Y-Achse bildet die nach Kaplan-Meier-Methode geschätzte kumulative Inzidenz für eine auffällige Nachsorge ab. Vereinfacht gesagt, zeigt die Y-Achse den Anteil an Frauen, der zu einem definierten Zeitpunkt (X-Achse) bereits einen auffälligen Befund in der Nachsorge aufweist. In der Gruppe 1 zeigten alle Patientinnen bis zum Ende

## Ergebnisse

der Datenakquirierungszeit bzw. bis zum Ausscheiden aus der Beobachtungsgruppe eine unauffällige Nachsorge. Bei keiner dieser Frauen wurde in der RVT Parametrium reseziert. Nach einem Jahr war die geschätzte kumulative Inzidenz für eine auffällige Nachsorge für Frauen mit mäßig reseziertem (Gruppe 2) und großzügig reseziertem Parametrium (Gruppe 3) gleich groß und lag bei 17%. Nach zwei und nach drei Jahren betrug die geschätzte kumulative Inzidenz für eine auffällige Nachsorge für die Patientinnen mit mäßig reseziertem Parametrium (Gruppe 2) 51,6% und 67,7% bzw. für Patientinnen mit großzügig reseziertem Parametrium (Gruppe 3) 26,5% und 37%. Die dargestellten Unterschiede zwischen den drei Gruppen erwiesen sich im Log-Rank-Test als nicht signifikant ( $p=0,28$ ). Die resezierte Parametriumgröße hatte demnach keinen bedeutsamen Einfluss auf den Verlauf der Nachsorge der Patientinnen.

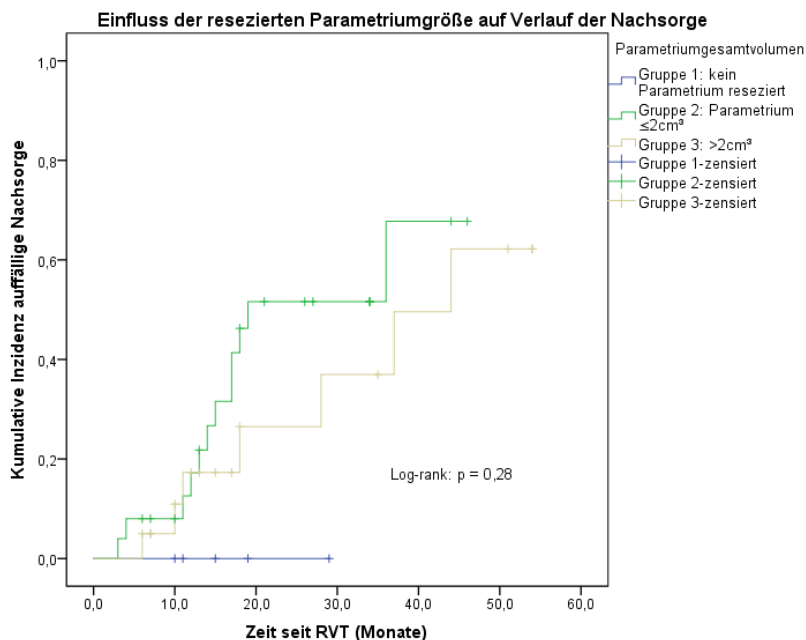


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben getrennt nach resezierter Parametriumgröße.

### 3.10.2 Einfluss des Operationsortes auf den Verlauf der Nachsorge

Unter Punkt 3.7.1 (siehe Seite 59) wurde gezeigt, dass der Operationsort (CCM vs. CBF) einen schwachen, aber signifikanten Einfluss auf die resezierte Parametriumgröße hatte. Aus diesem Grund wurde überprüft, ob der Operationsort ebenfalls einen Einfluss auf den Verlauf der Nachsorge hatte. Für den Standort CCM betrug die geschätzte kumulative Inzidenz für einen auffälligen Befund in der Nachsorge nach einem, zwei und drei Jahren 18,5%, 39,8% bzw. 60,1%. Demgegenüber lagen die geschätzten

## Ergebnisse

Werte für Patientinnen am Standort CBF nach einem, zwei und drei Jahren bei 11,9%, 31,4% bzw. 35,7%. Damit fielen die geschätzten kumulativen Inzidenzen für auffällige Befunde in der Nachsorge zu allen betrachteten Zeitpunkten für die Patientinnen am Standort CCM höher aus als für die Patientinnen am Standort CBF. Die mediane Zeit bis zum ersten auffälligen Nachsorgetermin für Patientinnen, die am Standort CCM operiert wurden, betrug 30 Monate (95%-CI: 12,6-47,4). Für das Teilkollektiv, das am Standort CBF operiert wurde, konnte keine mediane ereignisfreie Zeit bestimmt werden, da bis zum Ende der Beobachtungszeit/Datenakquirierungszeit immer noch mehr als 50% der Patientinnen eine unauffällige Nachsorge aufwiesen. Der vorhandene Unterschied zwischen den beiden Standortgruppen wurde anschließend mit dem Log-Rank-Test überprüft und erwies sich als nicht signifikant mit  $p=0,1$ . Der Operationsstandort hatte dementsprechend keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Nachsorge der Patientinnen.

In der Graphik 29 sind die Kaplan-Meier-Kurven mit den entsprechenden kumulativen Inzidenzen der auffälligen Nachsorgeuntersuchungen, getrennt nach Operationsstandort, dargestellt. Auf der X-Achse ist die Beobachtungszeit seit Operationsdatum aufgetragen und auf der Y-Achse ist die nach Kaplan-Meier-Verfahren geschätzte kumulative Inzidenz für einen auffälligen Befund in der Nachsorge abgebildet. Vereinfacht gesagt, zeigt die Y-Achse den Anteil an Frauen, der zu einem definierten Zeitpunkt (X-Achse) bereits eine auffällige Nachsorge aufweist.

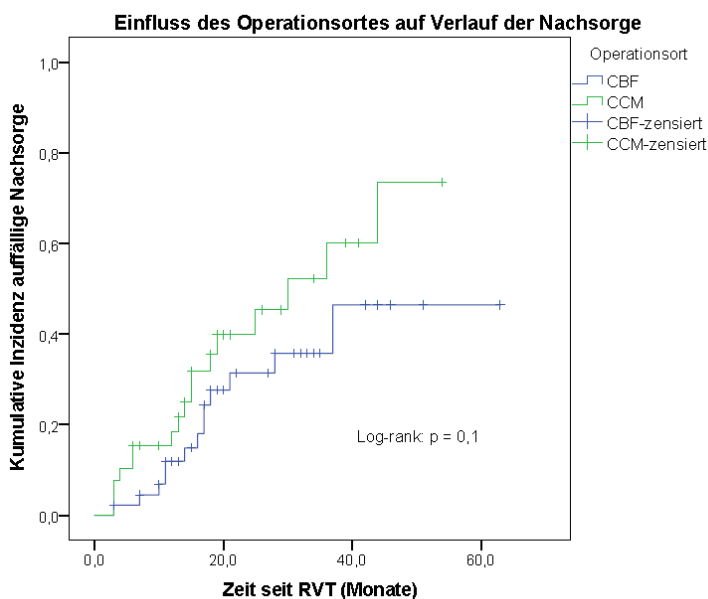


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben getrennt nach Operationsort.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten retrospektiv die Daten von 122 aufeinanderfolgenden RVT-Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom gesammelt und mit Fokus auf das entnommene parametranes Gewebe ausgewertet werden. Alle Frauen erhielten im Zeitraum von 2010 bis 2014 an zwei verschiedenen Kliniken der Charité-Universitätsmedizin Berlin eine radikale vaginale Trachelektomie in Kombination mit einer pelvinen Lymphadenektomie beidseits. Bei der RVT wird zusammen mit der Zervix auch anhängendes parametranes Gewebe reseziert. Welche Relevanz diese Parametrektomie beim Zervixfrühkarzinom hat und wieviel Gewebe tatsächlich bei einem Standard-RVT-Eingriff pro Patientin reseziert wird, ist derzeit allerdings unklar. Die wenigen veröffentlichten Studien, die sich mit dem parametranen Gewebe beim Zervixkarzinom beschäftigen (68, 72, 85), untersuchten zumeist, ob eine parametranes Infiltration durch den Tumor vorlag und welche Faktoren das Risiko einer parametranen Tumorbeteiligung bestimmten. Einstein et al. verglichen in ihrer Arbeit die resezierten Parametriumgrößen von Patientinnen, die per radikaler vaginaler bzw. per abdominaler radikaler Trachelektomie (ART) behandelt wurden. Sie stellten dabei fest, dass die resezierten Parametrien beim operativen Verfahren der ART signifikant größer waren und mehr Lymphknoten enthielten als bei der RVT (42). In der vorliegenden Studie haben wir ebenfalls die Parametriumgrößen von RVT-Präparaten untersucht. Darüber hinaus analysierten wir erstmals, welche Faktoren die finale resezierte Parametriumgröße beeinflussten. Abschließend widmeten wir uns der Fragestellung der onkologischen Relevanz der Parametrektomie und überprüften, ob die resezierte Parametriumgröße einen Einfluss auf das Gesamtüberleben, die Rezidivrate oder das ereignisfreie Überleben der RVT-Patientinnen hatte.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

#### 4.1.1 Parametrium

Bei der Analyse der vorliegenden Daten zeigte sich, dass das Parametrium in nur 37,7% der eingeschlossenen Fälle detailliert im histopathologischen Befundbericht mit Angaben zur Länge, Höhe und Dicke beschrieben wurde. Bei 38,5% der Patientinnen fanden sich im Befundbericht keinerlei Angaben zum parametranen Gewebe, in 18,9%

der Fälle wurde das Parametrium unpräzise als „spärlich“ beschrieben und bei den restlichen 4,9% der Frauen wurde bei der RVT kein Parametrium erfasst. Einstein et al. kamen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen. Bei ihrer retrospektiven Analyse des parametranen Gewebes von RVT- und ART-Präparaten fanden sie sogar nur in 17,9% der Fälle messbare Parametrien in den RVT-Präparaten. Bei den ART-Präparaten hingegen lagen in 80% der Fälle quantifizierbare Parametrien vor (42). In der vorliegenden Studie betrug das resezierte Parametriumvolumen im Median  $0,91 \text{ cm}^3$  (IQR:  $0,02 - 2,78$ ). Linksseitig wurde insgesamt mehr Parametrium als auf der rechten Seite entnommen. Der Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant. Es gibt weltweit nur wenige Studien, welche die Parametriengröße von RVT-Präparaten standardisiert untersucht haben (42, 69, 86). Dabei wurde das Parametrium in keiner dieser Studien als dreidimensionale Struktur mit einem Volumen betrachtet, sondern jeweils nur ein Längenmaß beschrieben. Bei dem Längenmaß handelte es sich um eine „durchschnittliche Parametriumlänge“ oder „-breite“ aus rechter und linker RVT-Präparatseite (42, 86). Es wurde nicht immer klar definiert, welche Strecke des parametranen Gewebes ausgemessen wurde (86). Einstein et al. (42) fanden in fünf RVT-Präparaten eine durchschnittliche Parametriumlänge von  $1,45 \text{ cm}$  (IQR:  $0,73 - 1,63$ ). Eine andere Forschungsgruppe bemaß für RVT-Präparate eine durchschnittliche Parametriumbreite von  $1,9 \text{ cm} \pm 0,5$  (86). Mit dem Ziel das parametranes Gewebe möglichst detailliert als dreidimensionale Einheit zu beschreiben, haben wir für die entnommenen RVT-Präparate Parametriumvolumina in Kubikzentimetern bestimmt. Bei der Betrachtung von nur einer Längenangabe des Parametriums gehen unserer Ansicht nach wichtige Informationen der dreidimensionalen Struktur des Gewebes verloren, da neben einer Länge auch immer eine Höhe und Dicke am Resektat vorhanden sind. Zur besseren Einordnung und Vergleichbarkeit unserer Daten berechneten wir ebenfalls eine durchschnittliche Parametriumlänge aus rechter und linker Parametriumseite. Die Länge war dabei definiert als längste Strecke des parametranen Gewebes am RVT-Präparat vom Uterus bis zur Beckenwand ziehend. Für unser Kollektiv erhielten wir eine durchschnittliche Parametriumlänge von  $2,25 \text{ cm}$  (IQR:  $1,35 - 3$ ). Dementsprechend wurde in unserer Studie in den Fällen, in denen ein messbares Parametrium vorlag, mehr parametranes Gewebe als in den Vergleichsarbeiten reseziert.

Weiterhin wurde das Parametrium in der vorliegenden Arbeit auf das Vorhandensein von Lymphknoten untersucht. Im parametranen Gewebe der RVT-Präparate fanden wir

## Diskussion

in 6,8% der Fälle (5/74) insgesamt sieben Lymphknoten. Dieses entspricht den Ergebnissen von Lanowska et al., die in ihrer detaillierten histopathologischen Aufarbeitung von 112 Trachelektomiepräparaten in 7,1% der Fälle (8/112) insgesamt 13 Lymphknoten fanden. Einer der detektierten Lymphknoten erwies sich bei Lanowska et al. initial unentdeckt als tumorpositiv, was einer Rate an parametranen Metastasen von 0,9% entspricht (69). In unserem Kollektiv zeigten sich alle sieben parametranen Lymphknoten ebenso wie das komplette parametranes Gewebe tumorfrei. Es ergab sich dementsprechend eine parametranes Tumorbeteiligung von 0% im vorliegenden Kollektiv. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Arbeiten anderer Forschungsgruppen, die für Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und low risk Faktoren (uneinheitlich definiert – beispielsweise V0, N0, Tumorgröße < 2 cm) ebenfalls von einer sehr niedrigen Rate von unter einem Prozent für die parametranes Beteiligung berichten (68, 70, 71).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Parametrien im Kollektiv insgesamt sehr heterogen dargestellt sind. Es findet sich eine hohe Bandbreite an Ergebnissen von keinem resezierten parametranes Gewebe (4,9%) über reichlich reseziertes Gewebe (18,9%) bis hin zu komplett fehlenden Beschreibungen der Parametrien im pathologischen Befundbericht in 38,5% der Fälle. Bei etwa zwei von fünf behandelten Frauen kann demnach keine valide Aussage über die Parametrien des RVT-Präparates getroffen werden.

Damit konnten wir sehr gut einen der Fallstricke der RVT darstellen. Auch mit großen Bemühungen kann keine Standardisierung der Resektion des Parametrium erreicht werden. Für die Patientin bedeutet dies, dass man präoperativ nicht genau definieren kann, ob eine Parametrienresektion erreicht werden kann. Sie ist zwar immer das Ziel bei der Durchführung der RVT, wird aber nur in knapp über der Hälfte der Fälle erreicht (56,6%). Generelle Aussagen zur Relevanz der Parametrektomie und den damit verbundenen Konsequenzen für die Patientin können daher nur eingeschränkt getroffen werden.

Die vorliegenden Daten sind in die aktuelle Diskussion zur Relevanz der Parametrienresektion einzuordnen und stellen die Schwierigkeit dar, trotz hoher operativer Expertise reproduzierbare Parametrektomien durchzuführen.

### 4.1.2 Welche Parameter bestimmten die resezierte Parametriumgröße?

Nach unserem bisherigen Kenntnisstand gibt es weltweit keine Studie, die untersucht, welche individuellen Faktoren die resezierte Parametriumgröße bei Frauen mit Zervixkarzinom und RVT-Eingriff bestimmen. Unsere Analyse dieser Fragestellung ergab, dass der Body-Mass-Index der Patientin, der Operateur und der Operationsstandort einen signifikanten Einfluss auf die resezierte Parametriumgröße hatten. Bei Patientinnen mit Untergewicht wurde weniger parametranes Gewebe entnommen als bei Patientinnen mit Normal- bzw. leichtem Übergewicht (Präadipositas). Bei diesen sehr schlanken Frauen ist wahrscheinlich insgesamt weniger Binde- und Fettgewebe vorhanden. Bei adipösen Frauen wurde ebenfalls weniger Gewebe entnommen. Auch dieses Ergebnis erscheint plausibel, wenn man die insgesamt erschwerten Operationsbedingungen bei stark adipösen Patientinnen bedenkt. Wir bestätigen damit Studien, die bei Adipositas von erhöhter operativer Schwierigkeit im Situs und erhöhter Komplikationsrate ausgehen. Beispielsweise untersuchten Bouwman et al. Patientinnen mit Endometriumkarzinom, die operativ behandelt wurden, und berichten von längeren Operationszeiten und höheren Blutverlusten bei adipösen Patientinnen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (87). Weiterhin kamen wir zu dem Ergebnis, dass einige Operateure reproduzierbar radikaler operierten und durchschnittlich mehr parametranes Gewebe resezierten als andere. Dieses spiegelt sich auch im Vergleich der beiden Operationsstandorte wider. Die Operateure, die radikalere Parametrienresektionen durchführten, stammen alle vom gleichen Universitätscampus. Es gibt demnach auch innerhalb einer kleinen Gruppe von hoch spezialisierten Operateuren in einem Zentrum für Zervixkarzinompatientinnen verschiedene Herangehensweisen und Auffassungen bezüglich der notwendigen Radikalität der Parametrektomie.

Für alle weiteren untersuchten Faktoren, z. B. die Operationsdauer, den reproduktiven Status der Patientin oder auch pathologische Veränderungen durch Vorerkrankungen im Operationsgebiet, konnten keine eindeutigen Zusammenhänge mit der resezierten Parametriumgröße nachgewiesen werden.

### 4.1.3 Residualtumor im RVT-Präparat

In nur 23,8% der untersuchten RVT-Präparate fanden die Pathologen ein invasives Karzinom (Residualtumor). In 15,6% der Fälle zeigte sich eine Dysplasie und in 60,7% konnte bei den behandelten Patientinnen kein Malignitätsnachweis mehr erbracht wer-

den. Damit zeigt sich, dass unser Kollektiv entsprechend der Empfehlungen der aktuellen Leitlinie (15) sehr gut selektioniert wurde und nicht aus einem Risikokollektiv bestand. Unsere Daten bestätigen außerdem die Ergebnisse von anderen Arbeitsgruppen, die bei RVT-Patientinnen in 62-67% der Fälle keinen Residualtumor mehr im Operationspräparat nachweisen konnten. All diese Patientinnen erhielten zuvor eine Konisation, bei der der Primärtumor offenbar vollständig entfernt werden konnte (32, 77). Dies war bei uns auch in 60,7% der Fälle möglich, sodass wir mit unserem Ergebnis die Zweifel von anderen Autoren bekräftigen, die davon ausgehen, dass die RVT für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine Übertherapie darstellen könnte (68).

### 4.1.4 Follow-up – Rezidiv

68,9% der Patientinnen (84/122) nahmen an den Nachsorgeuntersuchungen der Charité-Universitätsmedizin teil und konnten in das Follow-up eingeschlossen werden. Die Überlebensrate des Kollektivs lag mit einer medianen Follow-up-Zeit von 23 Monaten (IQR: 13,3-37) bei 100%, die Rezidivrate betrug 0,82% (1/122) und die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben lag nach über fünf Jahren bei 97,6%. Das einzige Rezidiv trat 18 Monate nach der RVT in Form einer rechts iliakal lokalisierten Lymphknotenmetastase auf. Es handelte sich bei diesem Rezidiv histologisch um eine extrem seltene Tumorentität des initialen Zervixkarzinoms, ein lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom. Lymphoepitheliale Karzinome sind häufige Tumore des Nasen-Rachen-Raums. Betreffen diese Karzinome andere Körperregionen, beispielsweise den Magen, die Haut oder auch die Zervix, spricht man von lymphoepitheliom-ähnlichen Karzinomen. Diese Tumore werden von der WHO als Untergruppe der Plattenepithelkarzinome der Zervix klassifiziert. Sie machen mit 0,7% nur einen sehr geringen Anteil der primären Zervixkarzinome aus. Lymphoepitheliom-ähnliche Karzinome haben in der Regel eine günstige Prognose und betreffen hauptsächlich junge, asiatisch-stämmige Frauen (88). Bei der vom Rezidiv betroffenen Patientin lag ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) im FIGO-Stadium Ib1 mit L0, V0, N0 (0/26) vor. Unklar bleibt, warum diese Patientin mit eigentlich positiven Prognosefaktoren (keine Lymphgefäßinvasion, Tumorgöße unter zwei Zentimetern, negativer Lymphknotenstatus und Tumorentität mit positiver Prognose) ein Rezidiv erlitt. Im Vergleich zum restlichen Kollektiv wurde bei der betroffenen Frau besonders viel parametranes Gewebe entnommen (9,38 cm<sup>3</sup> im Vgl. zu durchschnittlichen 0,91 cm<sup>3</sup>). Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass eine mangelnde Parametriumentnahme für die Rezidiventstehung ursächlich war.



Insgesamt betrachtet ist die Rezidivrate in unserem Kollektiv mit 0,82% aber sehr niedrig und unterschreitet das Ergebnis von Bentivegna et al. (31), die insgesamt 21 Studien zusammenfassten, in denen das onkologische Outcome von RVT-Patientinnen beschrieben wurde. Bentivegna et al. bestimmten auf der Grundlage der Daten von 1364 Frauen eine durchschnittliche Rezidivrate von 4% für RVT-Patientinnen. In den zusammengefassten Studien galten jedoch weniger strikte Einschlusskriterien für die Durchführung der RVT als in unserer Arbeit. Beispielsweise erhielten auch Patientinnen mit neuroendokrinen Karzinomen oder mit höherem FIGO-Stadium bis FIGO IIA eine RVT (31). Dieses höhere Risikoprofil könnte ursächlich für die höhere Rezidivrate sein.

Unsere Daten bestätigen eine adäquate Selektion der RVT-Patientinnen anhand der Auswahlkriterien der Leitlinie (15) sowie den Erfolg des operativen Verfahrens. Unabhängig von der entnommenen Parametriumgröße beträgt die Rezidivrate in dem ausgewählten Patientenkollektiv von 122 Frauen 0,82% (n=1). Wir konnten keine Assoziation zwischen der Menge an reseziertem parametranen Gewebe und der Rezidivrate finden. Bei der Patientin mit Rezidiv wurde sogar überdurchschnittlich viel parametranes Gewebe entfernt. Dieses Ergebnis stellt ein Argument gegen die Parametrienresektion da, denn die Patientin erhielt durch die großzügige Parametrektomie keinen erkennbaren Vorteil. Vielmehr verhinderte die Parametrienresektion das Auftreten eines Rezidivs nicht.

### 4.1.5 Follow-up – ereignisfreies Überleben

Weiterhin analysierten wir den Einfluss der Größe des resezierten Parametriums auf das ereignisfreie Überleben. Das ereignisfreie Überleben entsprach dabei einem unauffälligen Nachsorgeverlauf. Wir überprüften, ob Patientinnen mit keinem oder wenig reseziertem parametranen Gewebe häufiger auffällige Nachsorgeuntersuchungen, das heißt auffällige Pap-Abstriche, aufwiesen als Patientinnen, bei denen viel Parametrium reseziert werden konnte. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Die resezierte Parametriumgröße hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Nachsorge. Entgegen der Vorstellung, dass gerade Patientinnen mit viel reseziertem parametranen Gewebe einen Vorteil haben würden, schnitten die sechs Patientinnen im Follow-up besonders gut ab, bei denen kein Parametrium reseziert wurde. Sie zeigten im gesamten Beobachtungszeitraum keinen auffälligen Nachsorgebefund.

Zwischen unseren beiden Operationsstandorten CCM/CBF ergab sich ein Unterschied im Verlauf der Nachsorge. Dieser Unterschied erreichte zwar nicht das statistische Signifikanzniveau, ist aber durchaus interessant, da die vorausgegangenen Untersuchungen ergeben hatten, dass der Operationsort einen signifikanten Einfluss auf die Größe des resezierten Parametriums hatte. Am Standort CBF wurde radikaler operiert und insgesamt mehr parametranes Gewebe reseziert als am Standort CCM. Bei der Betrachtung des ereignisfreien Überlebens zeigte sich nun, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Frau, einen auffälligen Nachsorgebefund zu haben bei den Patientinnen, die am Standort CCM operiert wurden, höher war als bei Patientinnen, die am Standort CBF behandelt wurden. Die Inzidenz für auffällige Pap-Abstriche in der Nachsorge war am Standort CCM nach ein, zwei und drei Jahren jeweils höher als bei Patientinnen vom Standort CBF. Ob das radikalere Operationsverfahren oder die pathologische Begutachtung innerhalb der Nachsorge, die auch an zwei verschiedenen Standorten stattfand, für diesen Unterschied verantwortlich ist, bleibt unklar. Es ist denkbar, dass die pathologische Untersuchung der Pap-Abstriche am Standort CBF anders bzw. genauer war als am Standort CCM.

Unterschiede bezüglich der pathologischen Begutachtung und Aufarbeitung haben sich bereits bei den RVT-Präparaten gezeigt (siehe Abschnitt 3.7.1 Abbildung 21 auf Seite 60). In den am Standort CCM angefertigten pathologischen Befundberichten wurden die Parametrien beispielsweise häufiger als „spärlich“ beschrieben ohne genaue Millimeterangaben, während es am Standort CBF häufiger keinerlei Angaben zum Parametrium im pathologischen Befund gab.

Abschließend kann nicht geklärt werden, weshalb sich für die Patientinnen an den zwei Operationsstandorten Unterschiede im Nachsorgeverlauf ergaben.

Insgesamt betrachtet, ließ sich jedoch kein signifikanter Einfluss der resezierten Parametriumgröße auf das ereignisfreie Überleben finden.

#### 4.2 Ausblick auf weniger invasive Verfahren: Konisation und einfache Trachelektomie

Im letzten Jahrzehnt konnte in der Wissenschaft eine Tendenz zu konservativeren Behandlungsverfahren für Frauen mit Zervixfrühkarzinom beobachtet werden. Zu diesen Behandlungsmethoden gehören die Konisation und die einfache Trachelektomie, bei

denen im Gegensatz zur radikalen Trachelektomie die Parametrien erhalten werden. Die meisten Autoren favorisieren diese beiden Behandlungsoptionen nur in Kombination mit einer vorherigen Lymphadenektomie (24), da bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen das Risiko einer Beteiligung der Parametrien erhöht ist (71, 85). Benedetti-Panici et al. fanden in ihrer Studie beispielsweise bei allen Frauen mit pelvin metastasiertem Zervixkarzinom auch eine Mitbeteiligung des parametranen Gewebes (89).

Verschiedene Studiengruppen kamen zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit einer Infiltration der Parametrien beim Zervixfrühkarzinom ohne Risikofaktoren, d. h. beispielsweise für Tumoren unter zwei Zentimetern mit negativem Lymphgefäßinvasionsstatus, insgesamt sehr gering ist (67, 68, 70, 71, 90). In einem Review fassten Schmeler et al. über eintausend Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom zusammen: Eine Parametriuminfiltration lag nur bei unter einem Prozent der Patientinnen vor (91). Aus diesem Grund warfen zuletzt mehrere Autoren die Frage auf, ob die Radikalität der operativen Behandlung des Zervixfrühkarzinoms weiterhin verringert und auf die Parametrienresektion verzichtet werden kann (27, 67, 68). Einige wenige Forschungsgruppen konnten ihre Ergebnisse zu dieser Fragestellung bereits publizieren. Rob et al. (92) berichteten 2008 von 40 Patientinnen mit Zervixkarzinom im Tumorstadium IA1 bis IB1 ohne Lymphknotenmetastasen, die per einfacher Trachelektomie oder per Konisation behandelt wurden. In einer medianen Follow-up-Zeit von 47 Monaten gab es in dem Kollektiv ein Rezidiv und eine Patientin mit dem Nachweis einer high-grade Läsion mit HPV-Positivität. Das Rezidiv trat 14 Monate postoperativ auf und konnte erfolgreich per Radiochemotherapie behandelt werden. Bei der Patientin mit der high-grade Läsion erfolgte eine totale abdominale Hysterektomie. Weiterhin fassten Plante et al. (93) kürzlich die Ergebnisse von acht Studien zusammen, in denen Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom mittels Konisation oder einfacher Trachelektomie behandelt wurden. Insgesamt konnten 189 Fälle betrachtet werden: Die Rezidivrate betrug ein Prozent mit zwei betroffenen Frauen. Allerdings benötigten neun Prozent der Patientinnen aufgrund von Lymphknotenmetastasen oder positiven endozervikalen Schnitträndern eine adjuvante Therapie. Diese bestand meist in einer radikalen abdominalen Hysterektomie.

Auch unsere Daten können in die aktuelle Diskussion eingeordnet werden und unterstreichen die Fragwürdigkeit der Parametriumresektion. In einem Zentrum mit hohem

## Diskussion

operativem Volumen und Spezialisierung auf Frauen mit Zervixkarzinom findet sich keine Möglichkeit der Standardisierung der Parametrektomie. Trotz hoher operativer Expertise der Operateure fanden sich sehr heterogene Daten zu den Parametriumresektaten von 122 aufeinanderfolgenden RVTs. Die Rezidivrate war trotz großer Unterschiede in der Menge an reseziertem parametranen Gewebe gleich. Insgesamt handelt es sich um ein Patientenkollektiv mit niedrigem Risiko, welches wahrscheinlich durch eine radikale Trachelektomie übertherapiert wird und bei dem eine einfache Trachelektomie oder Konisation ausreichen würden.

Derzeit finden sich einige wenige laufende Studien, welche diese Hypothese prospektiv untersuchen. Aus den Erkenntnissen der hier vorliegenden Studie wurde beispielsweise die SIMRA-Studie (104) geboren. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, randomisierte Studie für junge Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom. Alle Patientinnen erhalten in der Studie zunächst eine pelvine Lymphadenektomie. Bei negativem Lymphknotenstatus wird die Operation fortgesetzt und die Patientinnen werden in jeweils einen von zwei Studienarmen randomisiert. Die eine Studiengruppe erhält eine radikale vaginale Trachelektomie, bei der anderen Gruppe wird eine Konisation durchgeführt. In diesem Teilkollektiv bleibt das parametranes Gewebe demnach erhalten. Als Endpunkte werden anschließend nicht nur das onkologische Outcome, sondern auch die Frühgeburtenrate sowie die Lebensqualität und die Sexualität der Frauen analysiert. Abbildung 30 stellt das Studiendesign dar.

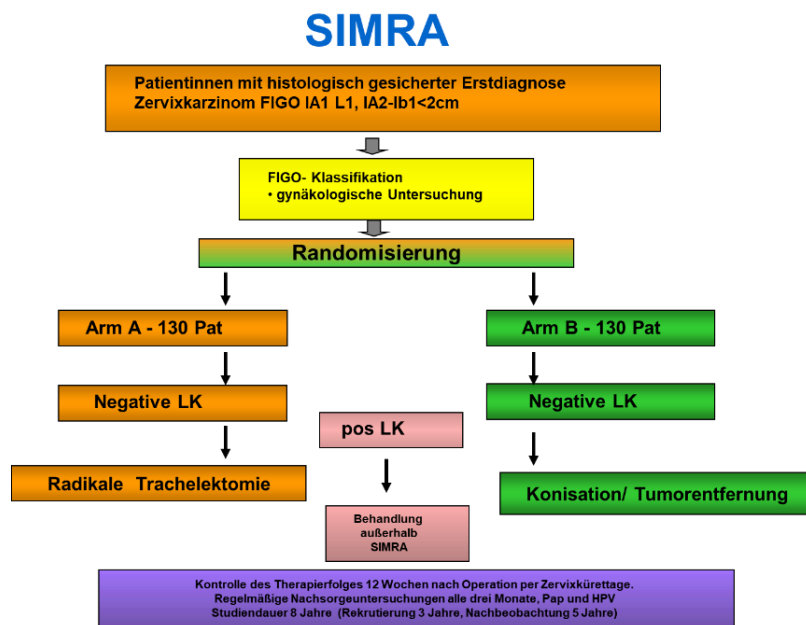


Abbildung 30: Studiendesign der aktuell laufenden SIMRA-Studie (104). Quelle: Mangler M.

Eine ähnliche Fragestellung bearbeitet die CONCERV-Studie des MD Anderson Cancer Centers (94). Sie untersucht aktuell etwa 200 Patientinnen mit Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IA2 und IB1 ohne Risikofaktoren. Alle Patientinnen erhalten konservative Behandlungsverfahren. Dabei wird zwischen Frauen mit und ohne Kinderwunsch unterschieden. Bei Wunsch nach Fertilitätserhalt wird eine Konisation durchgeführt. In allen anderen Fällen erhalten die Patientinnen eine einfache Hysterektomie. Zusätzlich wird in beiden Gruppen eine Lymphadenektomie durchgeführt. Ziel ist es, die onkologische Sicherheit und Anwendbarkeit der konservativen Verfahren zu überprüfen und zu belegen. In dieser Studie wurde die Parametrektomie von vornherein ausgeblendet und ihr keine onkologische Relevanz zugesprochen.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse der großen kanadischen SHAPE-Studie (95) erwartet. Diese randomisierte Phase-III-Studie vergleicht bei 700 Frauen das Outcome von Patientinnen, die entweder eine einfache oder eine radikale Hysterektomie (jeweils mit Lymphadenektomie) erhalten. Die Verantwortlichen erhoffen sich für die Patientinnen innerhalb der Gruppe der einfachen Hysterektomie ein onkologisch gleichwertiges Ergebnis bei weniger Morbidität und besserer Langzeit-Komplikationsrate. Die Erkenntnisse der Studie könnten eventuell auf die Thematik radikale versus einfache Trachelektomie übertragen werden.

Erst mit Erhalt der prospektiven Studienergebnisse der genannten Arbeitsgruppen werden wir validere Aussagen darüber treffen können, ob eine weitere Reduktion der Radikalität in der Behandlung des Zervixfrühkarzinoms ohne einen Verlust der onkologischen Sicherheit möglich ist. Gleichzeitig muss dann überprüft werden, ob die weniger invasiven Verfahren auch geringere Nebenwirkungsraten und bessere Schwangerschaftsergebnisse mit sich bringen.

### 4.3 Neoadjuvante Therapieverfahren

Eine weitere innovative Behandlungsoption für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Tumoren über zwei Zentimetern dar. Bis dato wurde diese Patientengruppe aufgrund von erhöhtem Rezidivrisiko von vornherein für die fertilitätserhaltenden Operationsverfahren ausgeschlossen (96). Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie ist es, die Tumormasse zu reduzieren und damit ein Downstaging zu erreichen. Anschließend kann dann eine fertilitäts-

erhaltende Operation durchgeführt werden (43). Forschungsgruppen untersuchten dieses Verfahren in Kombination mit anschließender einfacher/radikaler Trachelektomie (96, 97) oder Konisation (98). Allerdings handelt es sich auch hierbei noch um ein experimentelles Konzept. Prospektive, randomisierte Daten von großen Studienkollektiven sind notwendig, um Aussagen über die onkologischen Langzeitergebnisse sowie Fertilitäts- und Komplikationsraten dieses Verfahrens treffen zu können.

#### 4.4 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Arbeit zeigte sich die pathologische Befundung der Parametrien unvollständig. In 38,5% der Fälle fanden sich in den pathologischen Befundberichten keinerlei Angaben zum parametranen Gewebe der RVT-Präparate. Wir konnten rückblickend nicht feststellen, ob in all diesen Fällen tatsächlich kein parametranes Gewebe messbar war oder ob die Präparate unvollständig beschrieben wurden. Weiterhin war es nicht möglich, die Parametrienmaße retrospektiv nachzubestimmen, da die Parametrien am intakten Präparat makroskopisch vermessen werden müssen und zum Zeitpunkt der Datenakquirierung nur noch bearbeitete histologische Schnittpräparate vorhanden waren. In nachfolgenden Arbeiten sollten die Parametrienmaße deshalb direkt am Operationspräparat noch im Operationssaal durch den Operateur selbst vermessen und die gemessenen Daten zum Parametrium prospektiv gesammelt werden. Es sollte in jedem Fall auch dokumentiert werden, wenn kein parametranes Gewebe am RVT-Präparat vorhanden ist.

Eine weitere Schwierigkeit stellt die eigentliche Vermessung der Parametrien für die Pathologen dar, da es sich bei den RVT-Präparaten nicht um symmetrische Gebilde, sondern um elastische Gewebe handelt, die meist unregelmäßig begrenzt vorliegen (siehe Abbildung 4 auf Seite 31). Eine Identifikation von klaren maximalen Längen-, Höhen- und Dickenausprägungen ist teilweise schwierig. Darüber hinaus muss bei der Interpretation der erhaltenen Maßangaben beachtet werden, dass es sich bei den vermessenen Präparaten um Proben handelt, die noch im Operationssaal in 4%iger Formalinlösung fixiert werden. Diese Fixation birgt das Risiko einer Gewebeschrumpfung. Boonstra et al. ermittelten eine Gewebeschrumpfung des Zervixgewebes von 2,7% bei Verwendung einer 8%igen Formalinlösung (99).

## Diskussion

Abteilungsintern interessant fanden sich an den zwei unterschiedlichen Standorten unserer Universität unterschiedliche Aufarbeitungsdetails in den pathologischen Befundberichten, die reproduzierbar andere Ergebnisse darstellten. Aufgrund dieser Erkenntnisse erscheint es uns extrem wichtig, einen Vorschlag zur Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung der Parametrien zu machen. In der aktuellen Leitlinie (15) wird zwar eine Beschreibung der Parametrien gefordert, allerdings ohne Angaben zu geforderten Details und Inhalten der Befundung. Unser Vorschlag zur Standardisierung der Aufarbeitung des parametranen Gewebes folgt deshalb im nächsten Kapitel (siehe Punkt 4.5 auf Seite 83).

Weiterhin muss die Aussagekraft der pathologischen Pap-Abstriche, die wir als Outcome-Parameter betrachtet haben, als eingeschränkt angesehen werden. In der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion ist die Bedeutung und Relevanz von auffälligen zytologischen Befunden in der Nachsorge von RVT-Patientinnen nach wie vor unklar (100-102). Gesichert ist, dass die Rate an auffälligen Pap-Abstrichen nach RVT erhöht ist. Welche klinischen Konsequenzen dieses mit sich bringt, ist aktuell noch fraglich (102). Zudem können mit den Abstrichen nur zentrale Rezidive detektiert werden, welche 14-57% aller Rezidive ausmachen. 15-43% der Patientinnen erleiden Beckenwandrezidive (103), die per Pap-Test nicht erfasst werden. Trotzdem sind die Pap-Abstriche wichtiger Bestandteil der Follow-up Untersuchungen in fast allen Studienzentren (101). Einheitliche Empfehlungen für die Nachsorge von Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom, auch bezogen auf die zytologischen Untersuchungen, sollten dringend formuliert werden.

#### 4.5 Vorschlag zur Standardisierung der pathologischen Aufarbeitung der Parametrien am RVT-Präparat

Die Parametrien sollten am frischen Präparat makroskopisch gemeinsam mit dem Operateur vermessen und anschließend detailliert mikroskopisch von spezialisierten Pathologen untersucht werden. Dabei sollten folgende Parameter immer dokumentiert werden:

Tabelle 14: Vorschlag standardisierte Parametriumaufarbeitung

	rechte Parametriumseite	linke Parametriumseite
<b>Maße</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- maximale Länge (L): Ausdehnung von der Zervix bis zur Beckenwand</li> <li>- maximale Höhe (H): kranio-kaudale Ausdehnung</li> <li>- maximale Dicke (D): anterior-posteriore Ausdehnung</li> <li>- alle Maßangaben in Zentimetern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analog zur rechten Seite</li> </ul>
<b>Tumornachweis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorhandensein/Fehlen einer Tumorerinfiltration der Parametrien</li> <li>- Maßangabe der Tumorausdehnung im Parametrium</li> <li>- Makroskopische vs. mikroskopische Infiltration</li> <li>- Kontinuierliche Infiltration vs. Vorhandensein einzelner Tumorherde</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analog zur rechten Seite</li> </ul>
<b>Lymphknoten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl an detektierten Lymphknoten im Parametrium</li> <li>- Anzahl an tumorbehafteten Lymphknoten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analog zur rechten Seite</li> </ul>
<b>Besonderheiten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Weitere anatomische Strukturen, die innerhalb des Parametriums gefunden wurden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- analog zur rechten Seite</li> </ul>

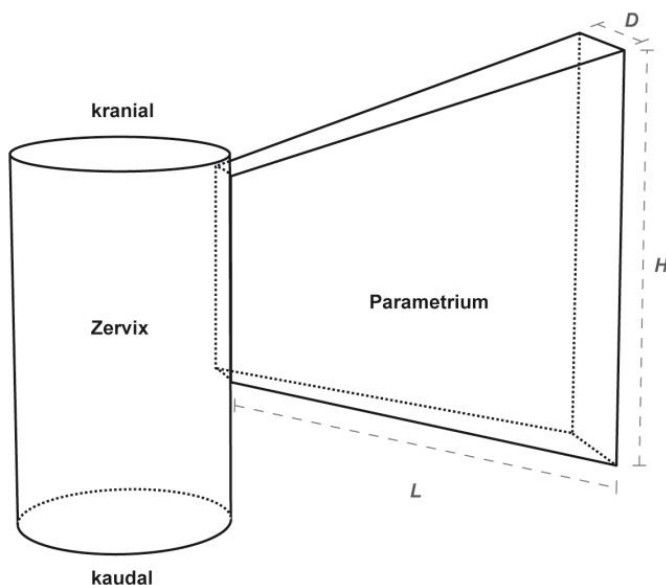


Abbildung 31: Schematisierte Darstellung des Parametriums auf der linken RVT-Präparatseite mit Angabe der Länge (L), Höhe (H) und Dicke (D) des parametranen Gewebes. Quelle: eigene Darstellung: Pitz C. M.



### 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie konnten retrospektiv die Daten von 122 aufeinanderfolgenden RVT-Patientinnen ausgewertet werden. Die radikalen vaginalen Trachelektomien wurden an zwei Standorten der Charité-Universitätsmedizin Berlin von hoch spezialisierten Operateuren im Zeitraum von Mai 2010 bis Dezember 2014 durchgeführt. Bei dem Studienkollektiv handelte es sich um junge Frauen mit Kinderwunsch, bei denen ein Zervixfrühkarzinom diagnostiziert wurde. Mit dem Ziel des Fertilitätserhalts wurde bei den betroffenen Patientinnen eine RVT in Kombination mit einer Lymphadenektomie durchgeführt. Bei der RVT wird ein Großteil der Zervix mit anhängendem parametranen Gewebe entfernt. Dieses resezierte parametranes Gewebe stand im Fokus der vorliegenden Arbeit.

Es finden sich klinisch sehr relevante Daten, die zum einen die Qualität der pathologischen Aufarbeitung der Parametrien und die Zusammenarbeit mit den Pathologieinstituten verbessern und zum anderen zur Änderung der in der Leitlinie empfohlenen operativen Therapie bei Frauen mit Zervixfrühkarzinom führen sollen.

Wir konnten feststellen, dass sowohl die Befundung der Parametrien durch die Pathologen als auch die Parametrienresektion an sich keine Konstanz aufweisen. Bei allen Patientinnen des Kollektivs war es das Ziel, im Rahmen der RVT eine standardisierte Parametrektomie durchzuführen. Trotz hoher operativer Expertise gelang dies nur in 56,6% der Fälle. In 4,9% Fälle wurde das Parametrium hingegen nicht erfasst und in weiteren 38,5% wurde es im pathologischen Befundbericht gar nicht erwähnt. In unserer Analyse welche Einflussfaktoren die resezierte Parametriumgröße bestimmten, zeigte sich, dass der BMI der Patientin, der Operateur und der Operationsort (Standort CBF vs. Standort CCM) jeweils einen signifikanten Einfluss auf die erhaltene resezierte Parametriumgröße hatten. Im Median wurde bei den Frauen 0,91 cm<sup>3</sup> parametranes Gewebe reseziert. Die Spannweite zwischen keinem reseziertem Parametrium und maximal 16,9 cm<sup>3</sup> reseziertem Gewebe war sehr groß. Das Outcome der Patientinnen war jedoch gleich. Unabhängig davon, wie viel Parametrium reseziert wurde, gab es in dem betrachteten Kollektiv nur ein Rezidiv (1/122, 0,82%). Bei der betroffenen Frau wurde im Vergleich zu den anderen Studienteilnehmerinnen überdurchschnittlich viel parametranes Gewebe reseziert. Die großzügige Parametrektomie konnte das Rezidiv jedoch nicht verhindern. Dieses spricht gegen die Parametrienresektion.

## Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir mit unseren Ergebnissen eine große Heterogenität der Parametrektomie an sich, aber auch eine inkonstante Qualität der RVT-Befundung durch die Pathologie darstellen. Wir zeigten, dass die Rezidivrate beim Zervixfrühkarzinom nicht mit der Größe des resezierten Parametriums assoziiert war. Damit unterstreichen wir die Fragwürdigkeit der Parametrienresektion und steuern wichtige Argumente für die Diskussion der noch konservativeren Behandlungsverfahren für das Zervixfrühkarzinom bei. Denn auch wenn die RVT bereits eine Reduktion der Radikalität der Operationsverfahren beim Zervixkarzinom darstellt, sind die Morbidität und der Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen nicht zu unterschätzen. Ein weiteres Argument dafür, dass die RVT beim Zervixkarzinom eventuell eine Übertherapie darstellt, ist das Ergebnis, dass in 60,7% der untersuchten Fälle kein Residualtumor mehr im RVT-Präparat gefunden werden konnte.

Damit die Parametrienresektate der RVT in Zukunft einerseits besser miteinander verglichen werden können und andererseits die Relevanz der Parametrektomie noch besser evaluiert werden kann, haben wir auf der Grundlage der vorliegenden Daten einen Vorschlag zur Standardisierung der histopathologischen Aufarbeitung der Parametrien in den RVT-Präparaten entwickelt. Dieses Standardprotokoll soll eine einheitliche Aufarbeitung der Operationspräparate gewährleisten und die Qualität der zu erhebenden Daten verbessern.

## Literaturverzeichnis

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F; International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Zugriff am 19.06.2018]. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr>
2. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017;11:81-83.
3. Seifert U, Klug SJ. Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(3):294-301.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9.
5. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011;128(4):927-35.
6. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer. 2007;120(4):885-91.
7. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. Eur J Cancer Prev. 2008;17(6):545-54.
8. Roura E, Castellsague X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, Bosch FX, de Sanjose S, Dillner J, Gram IT, Tjonneland A, Munk C, Pala V, Palli D, Khaw KT, Barnabas RV, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Kaaks R, Lukanova A, Steffen A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Klinaki E, Tumino R, Sacerdote C, Panico S, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Lund E, Weiderpass E, Redondo ML, Sanchez MJ, Tormo MJ, Barricarte A, Larranaga N, Ekstrom J, Hortlund

- M, Lindquist D, Wareham N, Travis RC, Rinaldi S, Tommasino M, Franceschi S, Riboli E. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(2):453-66.
9. Zhu H, Shen Z, Luo H, Zhang W, Zhu X. Chlamydia Trachomatis Infection-Associated Risk of Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3077.
10. Franceschi S. The IARC Commitment to Cancer Prevention: The Example of Papillomavirus and Cervical Cancer. In: Senn HJ, Morant R, editors. *Tumor Prevention and Genetics III. Recent Results in Cancer Research*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p. 277-297.
11. Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, Goodman MT, Lynch CF, Schwartz SM, Chen VW, Bernstein L, Gomez SL, Graff JJ, Lin CC, Johnson NJ, Edwards BK. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(4):417-35.
12. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1108-24.
13. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-21.
14. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res*. 2002;89(2):191-9.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 1.0. 2014 [Zugriff am: 01.04.2018]. Verfügbar unter:

[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLI\\_S3\\_Zervixkarzinom\\_2014-10.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf)

16. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2014. p.169-206.
17. Chen CK, Mungall CJ, Gkoutos GV, Doelken SC, Kohler S, Ruef BJ, Smith C, Westerfield M, Robinson PN, Lewis SE, Schofield PN, Smedley D. MouseFinder: Candidate disease genes from mouse phenotype data. *Hum Mutat.* 2012;33(5):858-66.
18. Mikuta JJ, Celebre JA. Adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1969;33(6):753-6.
19. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2012;21(10):1031-7.
20. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):97-105.
21. Tempfer CB, Tischoff I, Dogan A, Hilal Z, Schultheis B, Kern P, Rezniczek GA. Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a systematic review of the literature. *BMC Cancer.* 2018;18(1):530.
22. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, Kehoe ST, Konishi I, Olawaiye AB, Prat J, Sankaranarayanan R, Brierley J, Mutch D, Querleu D, Cibula D, Quinn M, Botha H, Sigurd L, Rice L, Ryu HS, Ngan H, Maenpaa J, Andrijono A, Purwoto G, Maheshwari A, Bafna UD, Plante M, Natarajan J. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(1):129-35.
23. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
24. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):254-9.

25. Swailes AL, Gockley A, Phaeton R, Kesterson JP. The Wertheim hysterectomy: Development, modifications, and impact in the present day. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):3-8.
26. Köhler C, Possover M, Klemm P, Tozzi R, Schneider A. Renaissance der Operation nach Schauta. *Gynäkologe*. 2002;35:132-45.
27. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, Rader JS, Mutch DG. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 2007;110(6):1281-6.
28. Dursun P, LeBlanc E, Nogueira MC. Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a critical review of the literature. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(8):933-41.
29. Dargent D, Brun JI, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachélectomie élargie (T.E.) une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *J Obstet Gynecol*. 1994;2:285-92.
30. Plante M, Renaud MC, Roy M. Vaginal radical trachelectomy. In: Abu-Rustum NR, Barakat RR, Levine D, editors. *Atlas of Procedures in Gynecologic Oncology*. 2nd edition. London: CRC Press; 2008.
31. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e240-e53.
32. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol*. 2007;106(1):132-41.
33. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007;4(6):353-61.
34. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Kohler C, Speiser D. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(8):1458-64.

35. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1751-9.
36. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1195-211 e5.
37. Mangler M, Speiser D, Nguyen BD, Cremer M, Koehler C, Schneider A, Lanowska M. Neonatal outcome in infants of patients with radical vaginal trachelectomy. *J Perinat Med*. 2012;40(5):503-9.
38. Speiser D, Kohler C, Schneider A, Mangler M. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(17):289-95.
39. Froeding LP, Ottosen C, Rung-Hansen H, Svane D, Mosgaard BJ, Jensen PT. Sexual Functioning and Vaginal Changes after Radical Vaginal Trachelectomy in Early Stage Cervical Cancer Patients: A Longitudinal Study. *J Sex Med*. 2014;11(2):595-604.
40. Fleming ND, Ramirez PT, Soliman PT, Schmeler KM, Chisholm GB, Nick AM, Westin SN, Frumovitz M. Quality of life after radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: A 5-year prospective evaluation. *Gynecol Oncol*. 2016;143(3):596-603.
41. Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del Priore G, McCall JM, Lindsay I, Bridges JE. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1196-200.
42. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):73-7.
43. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):192-200.
44. Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, Cui MH, Xie X, Wu YM, Kong BH, Zhu GH, Xiang Y, Lang JH, Shen K; China Gynecologic Oncology Group. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer:

- preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2778-82.
45. Hacker N, Vermorken J. Cervical cancer. In: Berek J, Hacker N, editors. *Berek and Hacker's Gynecologic oncology*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 376.
46. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:Cd006469.
47. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4626-33.
48. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007406.
49. Peng YH, Wang XX, Zhu JS, Gao L. Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(2):128-35.
50. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskeva E, Ioannidis JP. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*. 2007;33(1):24-38.
51. Ercoli A, Delmas V, Fanfani F, Gadonneix P, Ceccaroni M, Fagotti A, Mancuso S, Scambia G. Terminologia Anatomica versus unofficial descriptions and nomenclature of the fasciae and ligaments of the female pelvis: a dissection-based comparative study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(4):1565-73.
52. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ruffo G. Neuro-anatomy of the posterior parametrium and surgical considerations for a nerve-sparing approach in radical pelvic surgery. *Surgical Endoscopy*. 2013;27(11):4386-94.
53. Martius H. *Die gynäkologischen Operationen und ihre topographisch-anatomischen Grundlagen*. 6. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1950.



54. Martin E. Der Haftapparat der weiblichen Genitalien: Eine anatomische Studie. 1. Teil: Beckenbindegewebe, Faszien- und Muskelapparat. Berlin: S.Karger; 1911.
55. Waldeyer A. Anatomie des Menschen. Teil 1: Allgemeine Anatomie, Rücken, Bauch, Becken, Bein. 4. ed. Berlin: de Gruyter; 1962.
56. Stoeckel W. Lehrbuch der Gynäkologie. 12. ed. Leipzig: Hirzel; 1952.
57. Bender HG, Diedrich K, Künzel W. Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Spezielle gynäkologische Onkologie. 4. ed. Bender HG, editor. München; Jena: Urban und Fischer; 2001.
58. Riss P. Operative Anatomie des kleinen Beckens - die gynäkologische Perspektive. Journal für Urologie und Urogynäkologie. 2000; 7(2): 25-31.
59. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ercoli A. Chapter 1: Surgical anatomy of the pelvis. In: Einarsson JI, Wattiez A, editors. Minimally Invasive Gynecologic Surgery: Evidence-based laparoscopic, hysteroscopic and robotic surgeries. United Kingdom: JP Medical Ltd; 2016. p. 1-8.
60. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. The Lancet Oncology. 2008;9(3):297-303.
61. Burghardt E. Surgical gynecologic oncology. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 1993.
62. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1988;2(4):879-88.
63. Landoni F, Bocciolone L, Perego P, Maneo A, Bratina G, Mangioni C. Cancer of the cervix, FIGO stages IB and IIA: patterns of local growth and paracervical extension. Int J Gynecol Cancer. 1995;5(5):329-34.
64. Höckel M. Onkologische Beckenchirurgie unter gynäkologischen Gesichtspunkten. Chirurg. 2010;81(10):875-82.
65. Höckel M. Totale mesometriale Resektion (TMMR). Gynäkologe. 2008;41(5):361-68.

66. Höckel M, Horn LC, Eienenkel J. (Laterally) Extended Endopelvic Resection: Surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):297-302.
67. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):145-9.
68. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, Ansink AC. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):475-80.
69. Lanowska M, Morawietz L, Sikora A, Raber G, Mangler M, Speiser D, Hasenbein K, Chiantera V, Kohler C, Schneider A. Prevalence of lymph nodes in the parametrium of radical vaginal trachelectomy (RVT) specimen. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):298-302.
70. Gemer O, Eitan R, Gdalevich M, Mamanov A, Piura B, Rabinovich A, Levavi H, Saar-Ryss B, Halperin R, Finci S, Beller U, Bruchim I, Levy T, Ben Shachar I, Ben Arie A, Lavie O. Can parametrectomy be avoided in early cervical cancer? An algorithm for the identification of patients at low risk for parametrial involvement. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(1):76-80.
71. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):93-9.
72. Jiamset I, Hanprasertpong J. Risk Factors for Parametrial Involvement in Early-Stage Cervical Cancer and Identification of Patients Suitable for Less Radical Surgery. *Oncology Research & Treatment.* 2016;39(7/8):432-38.
73. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Natürliche Bevölkerungsbewegung. Fachserie 1 Reihe 1.1. 2015 [Zugriff am 20.06.2018]. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publicationen/Downloads-Geburten/bevoelkerungsbewegung-2010110157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Publicationen/Downloads-Geburten/bevoelkerungsbewegung-2010110157004.pdf?__blob=publicationFile)

74. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poynor EA, Barakat RR. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):534-8.
75. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):255-60.
76. Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(11):1200-9.
77. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):290-7.
78. Weichert A, Weichert TM, Bergmann RL, Henrich W, Kalache KD, Richter R, Neymeyer J, Bergmann KE. Factors for Preterm Births in Germany – An Analysis of Representative German Data (KiGGS). *Geburtsh Frauenheilk.* 2015; 75(8):819-26.
79. Possover M, Krause N, Schneider A. Identification of the ureter and dissection of the bladder pillar in laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):139-43.
80. Wittekind C. TNM supplement - A commentary on Uniform Use. 4th ed. Wittekind C, Compton CC, Brierley JR, Sobin LH, editors. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
81. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg.* 2009;35(2):214-21.
82. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009;115(15):3379-91.
83. Cohen J. A power primer. *Psychological bulletin.* 1992;112(1):155-9.
84. Griesser H, Marquardt K, Schenck U, Neis K, Kühn W, Neumann HH, Jordan B, Steiner M, Bollmann R, Pöschel B. Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix: Münchener Nomenklatur III. *Frauenarzt.* 2013;11:1042-8.

85. Steed H, Capstick V, Schepansky A, Honore L, Hiltz M, Faught W. Early cervical cancer and parametrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):53-7.
86. Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, Cui MH, Xie X, Wu YM, Kong BH, Zhu GH, Xiang Y, Lang JH, Shen K. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2778-82.
87. Bouwman F, Smits A, Lopes A, Das N, Pollard A, Massuger L, Bekkers R, Galaal K. The impact of BMI on surgical complications and outcomes in endometrial cancer surgery--an institutional study and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):369-76.
88. Saroha V, Gupta P, Singh M, Dhingra K, Khurana N. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynecol*. 2010;30(7):659-61.
89. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cuttillo G, Rabitti C, Congiu M, Coronetta F, Capelli A. Early cervical carcinoma - The Natural History of Lymph Node Involvement Redefined on the Basis of Thorough Parametrectomy and Giant Section Study. *Cancer*. 2000;88(10):2267-74.
90. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):222-30.
91. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):321-5.
92. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, Robova H. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2 Suppl):116-20.
93. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Noel P, Roy M. 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*. 2013;23(5):916-22.
94. NCT01048853. Conservative Surgery for Women With Low-risk, Early Stage Cervical Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048853> (first received January 14, 2010).

95. NCT01658930. A Randomized Phase III Trial Comparing Radical Hysterectomy and Pelvic Node Dissection vs Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection in Patients With Low-Risk Early Stage Cervical Cancer (SHAPE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930> (first received August 7, 2012).
96. Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Kohler C, Vasiljeva J, Al-Hakeem M, Vercellino GF. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):586-93.
97. Robova H, Halaska M, Pluta M, Skapa P, Strnad P, Lisy J, Rob L. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(11 Suppl 2):42-6.
98. Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombo N, Maggioni A. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1 Suppl 1):125-6.
99. Boonstra H, Oosterhuis JW, Oosterhuis AM, Fleuren GJ. Cervical tissue shrinkage by formaldehyde fixation, paraffin wax embedding, section cutting and mounting. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1983;402(2):195-201.
100. Lanowska M, Mangler M, Grittner U, Akbar GR, Speiser D, von Tucher E, Kohler C, Schneider A, Kuhn W. Isthmic-vaginal smear cytology in the follow-up after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: is it safe? *Cancer Cytopathol*. 2014;122(5):349-58.
101. Edey K, Denton K, Murdoch J. The role of cytological follow-up after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Cytopathology*. 2014;25(2):95-100.
102. Brown AJ, Shah JS, Fleming ND, Nick AM, Soliman PT, Chisholm GB, Schmeler KM, Ramirez PT, Frumovitz M. Role of cervical cytology in surveillance after radical trachelectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):283-5.
103. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol*. 2010;17(3):65-9.

104. DRKS00006068. Prospektive und randomisierte Therapieoptimierungsstudie zur Untersuchung der operativen Therapie bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen (SIMRA). [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00006066](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00006066) (first received July 2, 2014).
105. Wittekind C, Meyer HJ, editors. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2010.

## Anhang

Tabelle 15: Übersicht Charakteristika Studienkollektiv.

<b>Demographische und histopathologische Details von 122 RVT-Patientinnen, die im Zeitraum von 2010 bis 2014 an zwei Standorten der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden.</b>		
<b>Alter Mittelwert (SD)</b>	31,1 ( $\pm$ 4) Jahre	
Minimum	23 Jahre	
Maximum	43 Jahre	
<b>Gravida</b>	n	(%)
G0	79	(64,8%)
min. G1	40	(32,8%)
keine Informationen	3	(2,5%)
<b>Parität</b>	n	(%)
P0	84	(68,9%)
P1	25	(20,5%)
P2	10	(8,2%)
keine Informationen	3	(2,5%)
<b>Diagnostisches Prozedere</b>	n	(%)
zervikale Biopsie	46	(37,7%)
Konisation	114	(93,4%)
<b>Histologie</b>	n	(%)
Plattenepithelkarzinom	81	(66,4%)
Adenokarzinom	36	(29,5%)
Adenosquamöses Karzinom	4	(3,3%)
Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom	1	(0,8%)
<b>FIGO-Stadium</b>	n	(%)
IA1	25	(20,5%)
IA2	23	(18,9%)
IAX*	3	(2,5%)
IB1	70	(57,4%)
IB2	1	(0,8%)
<b>Tumorgröße</b>	8,3 mm (Median)	5-13,3 (IQR)
>2 cm	n = 13	(10,7%)
<b>Tumorinvasionstiefe</b>	4 mm (Median)	2-5,2 (IQR)
<b>Tumorgrading</b>	n	(%)
G1	15	(12,3%)
G2	74	(60,7%)
G3	27	(22,1%)
keine Informationen	6	(4,9%)
<b>Lymphgefäßinvasion (L-Status)</b>	n	(%)
ja	32	(26,2%)
nein	81	(66,4%)

fraglich	1	(0,8%)
keine Informationen	8	(6,6%)
<b>Trachelektomiepräparat</b>	n	(%)
kein Malignitätsnachweis	73	(59,8%)
Dysplasie	20	(16,4%)
invasives Karzinom	29	(23,8%)
<b>Anzahl resezierter Lymphknoten</b>	9 (Median)	5-22 (IQR)
<b>Lymphknotenstatus (N-Status)</b>	n	(%)
N0	121	(99,2%)
N0 (ITC)**	1	(0,8%)
N1	0	

\* Das genaue FIGO-Stadium konnte bei fehlenden Angaben in Vorbefunden oder bei multifokalen Läsionen nicht rekonstruiert werden.

\*\* Bei einer Patientin vergaben die Pathologen im Schnellschnitt einen negativen Lymphknotenstatus und fanden in einer anschließenden immunhistochemischen Untersuchung isolierte Karzinomzellen in einem von sieben Lymphknoten.



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Clara Maria Eleonore Pitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom und radikaler vaginaler Trachelektomie – Analyse des parametranen Gewebes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum und Unterschrift der Doktorandin

## Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

### Bisherige Publikation

David M, Pitz CM, Mihaylova A, Siedentopf F. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 199:137-40.

## Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Doktormutter und Betreuerin PD Dr. med. Mandy Mangler für die Überlassung des spannenden Dissertationsthemas sowie für die gute Betreuung und Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt außerdem Frau PD Dr. phil. Ulrike Grittner für die ausführliche statistische Beratung und Unterstützung bei der Datenanalyse.

Ebenfalls danke ich Frau PD Dr. med. Barbara Ingold Heppner und Frau PD Dr. med. Silvia Darb-Esfahani für die Beantwortung aller Fragen und Unklarheiten bezüglich der pathologischen Grundlagen und Aufarbeitungsdetails der histopathologischen Präparate.

Herzlichen Dank an Frau Maren Thurow für die Hilfe bei allen organisatorischen Belangen.

Vielen Dank meiner lieben Freundin Sophie und Jürgen für die Hilfe bei der Erstellung und Gestaltung eigener Graphiken.

Abschließend gilt ein großer Dank meinen Eltern und meinem Freund Patrick für Ihre stetige Unterstützung und Motivation. Vielen Dank für die wiederholten Korrekturlesungen und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.