

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

DISSERTATION

Langzeit-Follow-up nach radikaler vaginaler Trachelektomie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aaron Schindler

aus Friedberg

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abstrakt: Deutsch	6
Abstract: English.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Das Zervixkarzinom	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiologie.....	9
1.1.3 Klassifikation und Zervixfrühkarzinom	10
1.2 Die radikale vaginale Trachelektomie (RVT)	11
1.2.1 Onkologischer Vergleich RVT versus Hysterektomie	13
1.2.2 Radikale abdominale Trachelektomie (RAT).....	14
1.3 Onkologie.....	15
1.3.1 Adenokarzinome.....	15
1.3.2 Befall der lymphatischen GefäÙe.....	16
1.3.3 Befall des vaskulären Raumes	17
1.3.4 Grading.....	17
1.3.5 TumorgröÙe	17
1.3.6 Rezidivlokalisierung	18
1.4 Fertilität, Schwangerschaft und Neonatologie	19
1.4.1 Fertilität.....	19
1.4.2 Schwangerschaft und Neonatologie	20
1.5 Herleitung der Fragestellung.....	21
1.5.1 Onkologisch.....	21
1.5.2 Schwangerschaft und Fertilität	22

2. Material und Methoden	23
2.1 Einschlusskriterien für eine radikale vaginale Trachelektomie	23
2.2 Die Operationstechnik der RVT.....	25
2.3 Ausschlusskriterien	26
2.4 Datenerhebung und Follow-up.....	26
2.5 Statistische Datenauswertung.....	28
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Patientinnen- und Tumorcharakteristiken.....	29
3.2 Onkologische Resultate	31
3.2.1 Rezidive und Dysplasien	32
3.2.2 FIGO-Stadium	34
3.2.3 Adeno- vs. Plattenepithelkarzinom	34
3.2.4 L-Status	35
3.2.5 V-Status	36
3.2.6 G-Status	36
3.2.7 R1-Situation nach Konisation	37
3.2.8 Tumorgröße.....	38
3.2.9 Therapieplanänderung	39
3.3 Komplikationen und Morbidität.....	39
3.3.1 Intraoperative Komplikationen	39
3.3.2 Postoperative Komplikationen	40
3.3.3 Morbidität in der Nachsorge	40
3.4 Fertilität	41
3.4.1 Kinderwunsch.....	41
3.4.2 Infertilität und Zervixstenosen.....	41
3.4.3 Reproduktionsmedizin	42
3.5 Schwangerschaft und Neonatologie.....	42

3.5.1 Schwangerschaftsraten	42
3.5.2 Abortraten	43
3.5.3 Schwangerschaften vor OP	44
3.5.4 Daten zu den Neugeborenen	44
4. Diskussion	47
4.1 Onkologisches Ergebnis nach RVT.....	47
4.1.1 Rezidivlokalisationen	48
4.1.2 FIGO-Stadium	49
4.1.3 Tumorhistologie	49
4.1.4 L-Status	50
4.1.5 V-Status	50
4.1.6 G-Status	51
4.1.7 R1-Status nach Konisation	51
4.1.8 TumorgroÙe	52
4.1.9 Therapieplanänderung	52
4.2 Fertilität	52
4.2.1 Kinderwunsch	52
4.2.2 Zervixstenosen	54
4.2.3 Reproduktionsmedizin	55
4.3 Schwangerschaft und Neonatologie.....	55
4.3.1 Schwangerschaft	55
4.3.2 Neonatologie	57
5. Literaturverzeichnis	59
Anhang.....	64
Eidesstattliche Versicherung	76
Tabellarischer Lebenslauf	77
Danksagung	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (Charité Universitätsmedizin).....	11
Abbildung 2: Gesamtüberleben in Monaten	31
Abbildung 3: Rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten	32
Abbildung 4: Tumorstadium und das Auftreten von Rezidiven mit FIGO Ib1 vs. <Ib1....	34
Abbildung 5: L-Status und das Auftreten von Rezidiven	35
Abbildung 6: G-Status und das Auftreten von Rezidiv	37
Abbildung 7: R1-Situation bei Konisation und das Auftreten von Rezidiven	38
Abbildung 8: Neugeborenenalter in SSW	43
Abbildung 9: Erst- und Zweittrimesteraborte in Prozent (%)	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zytologische Klassifikation nach den aktuellen AGO-Leitlinien	9
Tabelle 2: Tumorcharakteristiken des Gesamtkollektives (n=308)	30
Tabelle 3: Patientinnen mit Rezidiv (n=10)	33
Tabelle 4: R-Situation bei Konisation und FIGO-Stadium	38
Tabelle 5: Komplikationen während der Operation	39
Tabelle 6: Morbidität in der Nachsorge	40
Tabelle 7: Kinderwunsch (n=308)	41
Tabelle 8: Allgemeine Daten zu Schwangerschaft und Geburt nach RVT	44
Tabelle 9: Daten zu 59 der 76 Neugeborenen (78%) nach RVT	45
Tabelle 10: Daten zu Neugeborenen der Kontrollgruppe	46

Abstrakt: Deutsch

Einleitung: Das Zervixkarzinom ist die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau weltweit. Über 40% der Zervixkarzinome treten bei Frauen auf, die jünger als 44 Jahre alt sind. Frauen werden immer später erstmalig schwanger. Daher wächst die Bedeutung der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) als einer fertilitätserhaltenden Operationstechnik. Unser Ziel war es das onkologische Outcome, Daten zur Fertilität sowie das neonatologische Outcome nach RVT in der größten Studienkohorte weltweit zu untersuchen.

Methodik: Diese prospektive Kohortenstudie wertet Daten von über 300 Patientinnen, die per RVT und Lymphadenektomie operiert wurden, aus. Die primären Endpunkte dieser Studie waren die Rezidiv- und Mortalitätsraten sowie das Gesamtüberleben. Zudem wurden Daten zu Fertilität und Schwangerschaften erhoben. Für 59 der 76 erfolgreichen Schwangerschaften wurden die neonatologischen Daten erfasst und mit einem Vergleichskollektiv verglichen. Die statistische Analyse erfolgte durch die IBM® SPSS® Statistics 21.

Ergebnisse: Die mediane Follow-up Zeit betrug 43,3 Monate (range 0-180). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 98% (95%Confidence Interval (CI): 0,96-1,00). Die Mortalitätsrate nach 5 Jahren lag bei 2%. Die 5-Jahres-Rezidivrate lag bei 3%. Bei 10 Patientinnen traten Rezidive auf. 5 von ihnen verstarben krankheitsbedingt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei 13 Monaten (range 3-108). In unserem Kollektiv hatten 121 (39%) Frauen Kinderwunsch, davon wurden 91 (75%) schwanger. 35 Kinder wurden vor der 37.Schwangerschaftswoche (SSW) zur Welt gebracht (46%). 23 (66%) Frühgeburten entstanden durch vorzeitigen Blasensprung.

Schlussfolgerung: Die RVT ist eine onkologisch sichere Operationsmethode und resultiert in hohen 5-Jahres-Überlebensraten. Sie ermöglicht es jungen Frauen mit Zervixkarzinom schwanger zu werden. Die hohe Frühgeburtenrate als eine Hauptkomplikation nach RVT muss zu einer Optimierung des Schwangerschaftsmanagements führen. Die Fertilität nach RVT ist nicht beeinträchtigt. Der Großteil der Frauen (61%) hat nach RVT aber keinen Kinderwunsch. Das könnte psychologische und sexualmedizinische

Gründe haben. Zukünftige Studien werden sich mit dieser Problematik auseinandersetzen müssen.

Abstract: English

Objective: Cervical cancer is the fourth most frequent cancer in women worldwide. Over 40% of cervical cancers affect young women under 44 years of age. Thus, radical vaginal trachelectomy (RVT) as a fertility-preserving operation becomes more important. We aimed to analyze the clinical outcome including fertility as well as the neonatological outcome after RVT in the largest study cohort worldwide.

Methods: 308 patients, who had undergone RVT with pelvic lymphadenectomy were included in this prospective database. Primary endpoints of this study were recurrence and mortality rates as well as overall survival. Moreover fertility data pregnancy rates were documented. For 59 successful pregnancies after RVT, neonatological data were collected and compared to a control-collective. Statistical analysis was performed by IBM® SPSS® Statistics 21.

Results: The median follow-up time was 43.3 months (range 0-180). The 5-year overall survival (OS) rate after RVT was 98% (95% CI: 0.96-1.00). The mortality- and recurrence rates after 5 years were 2% and 3%, respectively. In 10 patients recurrence of cancer after RVT was observed. Median time to recurrence was 13 months (range 3-108). 5 patients died tumor-related during follow-up. In our collective 121 (39%) women had the wish to conceive, whereof 91 (75%) succeeded in 35 preterm deliveries (46%) occurred due to premature rupture of membranes (66%).

Conclusions: Our data show that RVT is an oncological save procedure with a 5-year-OS rate of 98%. As a fertility-preserving procedure, RVT offers an important therapeutic option for woman of reproductive age suffering from cervical cancer. The high rate of preterm deliveries has to be reduced by optimizing the pregnancy management. Fertility rates after RVT are comparable to those shown for the general population. The majority of women (61%) has no wish to conceive after RVT. That might be due to psychological and sexual reasons. Future studies should investigate this dimension.

1. Einleitung

1.1. Das Zervixkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom ist die vierthäufigste Krebserkrankung der Frau weltweit (1) und die dritthäufigste bei Frauen mit weniger als 40 Jahren (2). Das Zervixkarzinom steht an erster Stelle der krebsbedingten Todesursachen bei Frauen in den Entwicklungsländern (3). Das Lebenszeit- Risiko einer Frau ein Zervixkarzinom zu entwickeln beträgt 1% (4). Laut WHO erkrankten 2008 weltweit 530.232 Frauen am Zervixkarzinom, von denen 275.008 Frauen tumorassoziiert verstarben (1). Die Sterberaten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom sind in Deutschland seit den 1980er Jahren stetig rückläufig (5). Jährlich sterben in Deutschland etwa 1600 Frauen am Zervixkarzinom, vor 30 Jahren hingegen verstarben noch über doppelt so viele Frauen daran (5). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt bei 68% (5). Laut des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI sind die Prävalenzraten des Zervixkarzinoms in Deutschland rückläufig, so erkrankten im Jahre 2008 4.800 Frauen, im Jahr 2012 wurden 4.600 Neuerkrankungen dokumentiert. Die 5-Jahresprävalenz lag 2007 bei 16.700, 2008 bei 17.000 und für das Jahr 2012 prognostisch bei 16.400 Frauen (5). Im Vergleich zu allen anderen Krebsarten erkrankten Frauen am invasiven Zervixkarzinom durchschnittlich 17 Jahre früher (5).

In situ Karzinome treten bei Frauen im Mittel mit 36 Jahren, sowie 3 - 4 Mal häufiger als das invasive Zervixkarzinom auf, was auf die Früherkennungsmaßnahmen zurückgeführt wird (5). Zwei Drittel der Patientinnen mit Zervixkarzinom werden im Stadium T1 diagnostiziert (5), was ebenfalls durch die Früherkennung erklärt wird. Im Vergleich zum Zervixkarzinom liegt die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um das 100fache höher (6). 14,9 % der Patientinnen erkrankten zwischen dem 20. und 34. Lebensjahr und 26,2 % zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr (7-9). Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose des Zervixkarzinoms hat sich innerhalb von 25 Jahren bis 2004 um 14 Jahre verringert (6).

1.1.2 Ätiologie

Das Zervixkarzinom entsteht an der Grenze zwischen Zylinderepithel der Endocervix und Plattenepithel der Ektocervix. Etwa drei Viertel der Zervixkarzinome sind Plattenepithelkarzinome, während in 20% der Fälle histologisch Adenokarzinome vorliegen, die eher am Übergang der Zervix zum Uterus gelegen sind.

Der Restanteil entfällt auf klarzellige, neuroendokrine, adenosquamöse und andere Entitäten. Das invasive Plattenepithelkarzinom entwickelt sich in den meisten Fällen aus nicht invasiven Vorstufen, den zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN, siehe Tabelle 1). Beim Adenokarzinom werden die nicht-invasiven Vorstufen als adenöse Carcinoma in situ (ACIS) bezeichnet. Die Zellen des Zervixabstrichs werden nach Papanicolau (Pap) beurteilt. Allerdings haben CIN- Läsionen die Tendenz spontan zu regredieren (CIN 1 etwa 60%, CIN 2 40% und CIN 3 in 33% der Fälle) und so führt eine Infektion nur selten zu einer malignen Entartung (10;11).

Tabelle 1: Zytologische Klassifikation nach aktuellen AGO-Leitlinien (6)

Zytologische Befundung	Pap	CIN
unauffällig	I	
entzündlich, regenerativ	II	
schwer entzündlich/degenerativ	III	
Dysplasie leicht bis mittelgradig	III D	CIN I,II
Dyskariosen von Zellen tiefer Schichten	IVa	CIN II,III
Dyskariosen tiefer Schichten	IVb	CIN III
Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms	V	invasives Karzinom
technisch unbrauchbares Material	0	

Ätiologisch sind begünstigende Faktoren für die Entstehung eines invasiven Zervixkarzinoms bekannt, wie z.B. frühe Kohabitarche, Promiskuität, Rauchen (nur für Plattenepithelkarzinom), ein geschwächstes Immunsystem (z.B. durch HIV), Chlamydien- und Herpesinfektionen, sowie die Verwendung von Östrogenovulationshemmung.

Die Hauptursache von über 90% aller Zervixkarzinome sind jedoch humane Papillomviren (HPV) (12). Das HP-Virus kann bei sexuellem Kontakt übertragen werden. Die Prävalenz einer Infektion bei jungen, sexuell aktiven Frauen beträgt zwischen 30 und 50 %

(13). Die Inkubationszeit variiert von sechs Wochen bis zu achtzehn Monaten (3). Es sind weit über 100 Papillomaviren bekannt, von denen ein kleiner Teil kanzerogen wirken kann und als ‚high risk‘ bezeichnet wird (Typ 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58), während die Mehrzahl, aber vor allem die Typen 6, 11, 42, 43, 44 und 53, nicht kanzerogen wirkt (‚low risk‘). Während HPV 6 und 11 lediglich zu gutartigen Genitalwarzen führen, verursachen die HPV-Typen 16 und 18 weltweit etwa 70% der Zervixkarzinome (10). Zwei virale Proteine, E6 und E7, scheinen hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Die beiden Tumorsuppressorgene p53 und Rb werden durch eine Bindung der Virusproteine E6 und E7, die nach Infektion der Zervixzelle mit dem Virus möglich ist, inhibiert. In der Folge sind die molekularen Regulationsprozesse der Zelle beeinträchtigt, was zu malignem Wachstum führen kann (14). Die HPV-DNA lässt sich in allen Krebsvorstufen nachweisen (3). Die meisten Infektionen sind asymptomatisch und heilen dank immunologischer zellulärer Abwehrmechanismen aus (3). Bei jenen Frauen allerdings, bei denen die Infektion persistiert, kann sich ein Zervixkarzinom bilden (15). Zur Prävention empfiehlt die ständige Impfkommision (STIKO), Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren gegen HPV 16 und 18 (high risk) zu impfen. Laut WHO ist belegt, dass diese Impfung die Entwicklung von Krebsvorstufen verhindern kann. Allerdings existieren neben HPV 16 und 18 weitere kanzerogene Papillomviren, die durch die Impfung nicht abgedeckt werden. Es sind die zwei Impfstoffe Cervarix und Gardasil erhältlich, wobei Gardasil neben HPV 16 und 18 auch vor einer Infektion mit HPV 6 und 11 schützt. Die Impfstoffe erzeugen die Bildung spezifischer Antikörper, die das Virus binden und somit eine Infektion der zervikalen epithelialen Zellen verhindern kann.

1.1.3 Klassifikation und Zervixfrühkarzinom

Das Zervixkarzinom wird nach der international gültigen TNM-Klassifikation eingeteilt. Jedem TNM Stadium kann ein Stadium nach FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) zugeteilt werden (6). Als Zervixfrühkarzinom bezeichnet man alle Zervixkarzinome des FIGO Stadiums Ia1 - Ib1 mit Tumorgröße <2cm (siehe Abbildung 1).

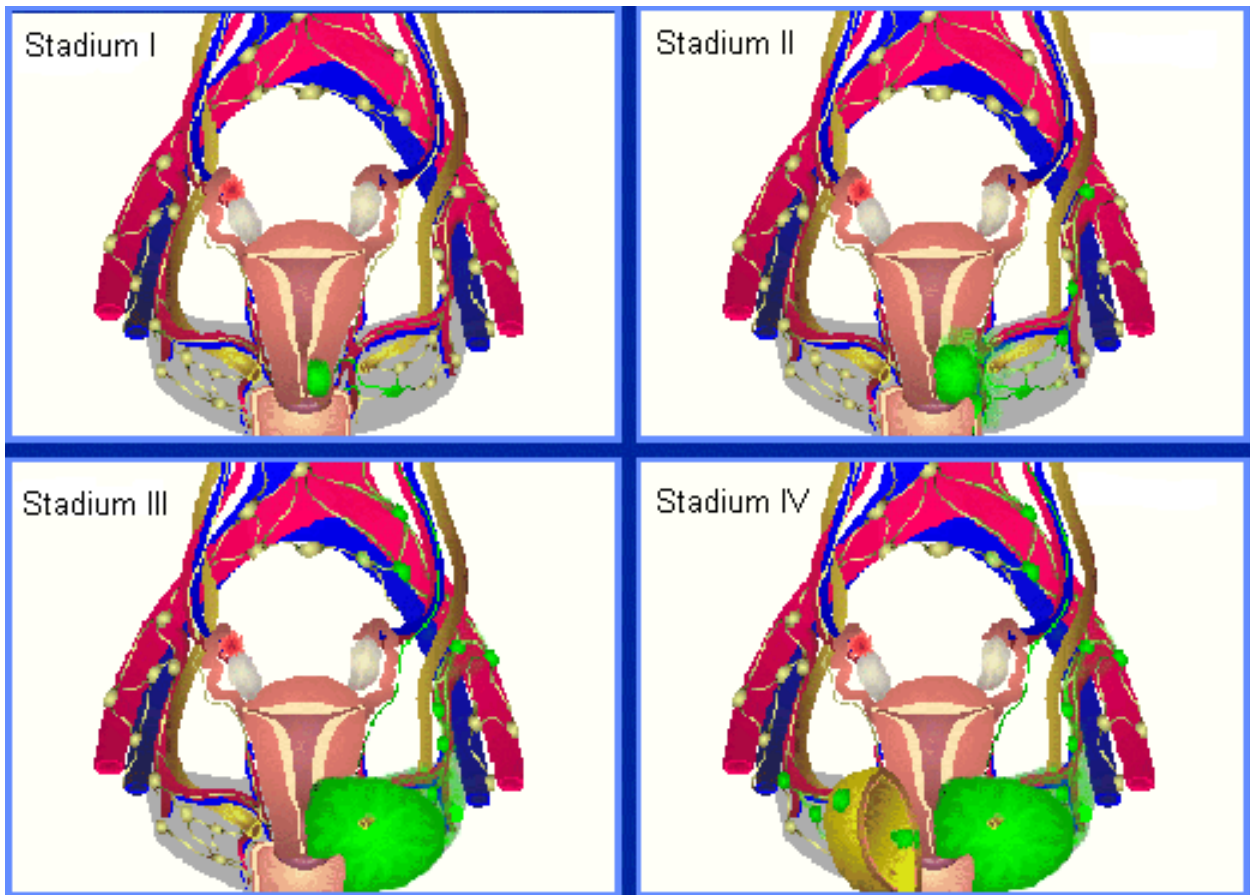


Abbildung 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms (Charité Universitätsmedizin) (16).

In den 1970er Jahren wurde ein bundesweites Krebsfrüherkennungsprogramm der Krankenkassen eingeführt. Dies sieht im Rahmen der sekundären Prävention eine jährliche gynäkologische Untersuchung und einen PAP Abstrich vor. Neben dieser Untersuchung nach Papanicolaou wird das Screening anhand der Anamnese und der klinischen Untersuchung vollzogen. Bei suspektem Befund wird die pathologische Diagnose mittels Biopsie oder Konisation gestellt. Das Screening wird in Deutschland einmal jährlich angeboten.

1.2 Die radikale vaginale Trachelektomie (RVT)

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die ersten Operationsmethoden für das Zervixkarzinom angewandt. Vorreiter waren zwei Chirurgen aus Wien: Auf der einen Seite Friedrich Schauta, der die radikale vaginale Hysterektomie nach Coelio-Schauta (auch Schauta-Stöckel) entwickelte. Diese Technik sollte sich zunächst nicht durchset-

Einleitung

zen, da mit ihr keine Möglichkeit verbunden war die Lymphknoten zu entfernen oder den Beckensitus zu inspizieren (17). Ernst Wertheim hingegen, ein Schüler von Schauta, präferierte den abdominellen Zugangsweg und entwickelte die radikale abdominale Hysterektomie nach Wertheim-Meiggs, wobei offen per Laparotomie operiert wurde (18). Bei diesen Methoden wurde auch bei kleinen Tumoren der Uterus entfernt. Ein Konzept zum Fertilitätserhalt existierte vorerst nicht.

In den 50er Jahren schließlich entwickelte der rumänische Chirurg Aburel das Konzept der radikalen Trachelektomie, dem er damals den Namen „erweiterte subfundale Hysterektomie“ gab, bei der per medianer Laparotomie operiert wurde. Diese Operationsmethode wurde 1956 erstmals von Sirbu, dem Chef der gynäkologischen Klinik Bukarest, beschrieben (19). Nach dieser Operation (OP) wurde allerdings keine der operierten Frauen schwanger. Auch Novak versuchte sich erfolglos an dieser Methode, sodass sie keine weitere Anwendung fand (20).

Der vaginale Zugang konnte sich erst mit der Einführung der laparoskopischen Lymphadenektomie etablieren, da zuvor nur mit dem radikaleren abdominalen Zugang die umfassende regionale Lymphonodektomie möglich war. Heute ist daraus die laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LARVH) entstanden.

Jahrzehnte lang galt das Konzept von Halsted, nach dem das krebserkrankte Organ radikal entfernt werden sollte, als die führende Vorgehensweise der Krebstherapie (21). Die Hysterektomie nach Wertheim-Meiggs folgt diesem Konzept. Erstmals in Frage gestellt wurde dieser Therapieansatz in der Dermatologie, genauer beim malignen Melanom. In der Gynäkologie wurde das so genannte Konzept der radikalen konservativen Therapie erstmals auf das Vulvakarzinom angewandt (22).

Diese weniger radikale Vorgehensweise findet auch in der Trachelektomie ihren Ausdruck, in dem man nicht das gesamte Organ, sondern nur den Tumor mit Sicherheitsabstand entfernt.

Erst in den 1980er Jahren entwickelte sich hieraus, mit Erfahrung aus der LARVH, eine Vorgehensweise, bei der von vaginal operiert, der Uterus erhalten bleiben konnte und nur Teile des Parametriums, der Vagina und der Zervix entfernt werden mussten: Die Radikale Vaginale Trachelektomie (RVT). Der Name Trachelektomie leitet sich aus dem griechischen Wort ‚trachelos‘ für Hals ab.

Bei dieser Operationstechnik handelt es sich um eine von Daniel Dargent 1994 erstmals publizierte Methode, bei der neben einem vaginalen Vorgehen durch die Laparoskopie die Möglichkeit einer intraoperativen Begutachtung der Lymphknoten und des

abdominellen Situs, sowie des kleinen Beckens besteht (23). Durch die Laparoskopie ist ein chirurgisch-pathologisches Staging des Zervixkarzinoms möglich (24). Für junge Patientinnen mit frühinvasivem Zervixkarzinom und bestehendem Kinderwunsch ist die RVT durch den Uteruserhalt folglich eine fertilitätserhaltende operative Maßnahme.

In Deutschland werden Frauen zwischen 20 und 29 Jahren immer seltener Mütter, während die Zahl der Geburten bei den über 30-Jährigen steigt (25). 15% aller Zervixkarzinome, sowie 45% aller chirurgisch behandelten Zervixkarzinome des Stadiums Ib treten bei Frauen unter 40 Jahren auf (7). In westlichen Ländern steigt das Alter der Mutter bei Geburt stetig, so dass die Zahl der Frauen, die als Nulligravida am Zervixkarzinom erkranken, zunimmt. Daher ist es von großer Bedeutung diesen Frauen eine fertilitätserhaltende Operationstechnik anzubieten. 48 % der Frauen mit Zervixfrühkarzinom erfüllen die Einschlusskriterien für eine RVT (26). Dabei besteht bei ca. 1000 Frauen in Deutschland pro Jahr die Indikation zur RVT. Dennoch unterzieht sich der Großteil der Frauen mit Zervixkarzinom einer radikalen Hysterektomie, die eine nachfolgende Schwangerschaft ausschließt (27).

In den gegenwärtigen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird die RVT als eine Behandlungsoption für Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom der Zervix im FIGO Stadium IA1 L1 V0, Stadium IA2 V0 oder Stadium IB1 V0 <2cm mit Kinderwunsch aufgeführt.

1.2.1 Onkologischer Vergleich RVT versus Hysterektomie

Nur an spezialisierten Zentren und unter Beachtung der Einschlusskriterien kann jungen Frauen mit Kinderwunsch die fertilitätserhaltende RVT als Option zur radikalen Hysterektomie angeboten werden. Die Morbidität ist durch das weniger radikale Vorgehen bei Trachelektomie im Vergleich zur radikalen Hysterektomie niedriger, was sich beispielsweise durch einen geringeren intraoperativen Blutverlust auszeichnet. Außerdem ist die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus nach RVT durchschnittlich kürzer.

Als nachteilig ist die etwas längere Operationsdauer der RVT anzusehen (28;29). Der Blutfluss im Uterus ist entgegen früheren Annahmen nach RVT nicht beeinflusst (30).

Nach bisheriger Studienlage scheint die onkologische Sicherheit der RVT vergleichbar mit der radikalen Hysterektomie bezüglich der 5-Jahres-Rezidivraten und der 5-Jahres-

Mortalitätsraten zu sein (29;31;32). Eine Literaturrecherche von Speiser et al. von 2013 zeigte 5-Jahres-Rezidiv- und –Mortalitätsraten von jeweils 2%-5% und 3%-6% bei insgesamt 1000 Patientinnen (27).

Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien, die die RVT mit der radikalen Hysterektomie hinsichtlich der onkologischen Sicherheit vergleichen (33). Es ist unwahrscheinlich, dass es jemals eine solche Studie geben wird, denn Frauen eine fertilitäts-erhaltende Maßnahme anzubieten, bei der sie zu einer radikalen Hysterektomie randomisiert werden könnten, ist ethisch schwierig zu vermitteln (29).

Diaz et al. verglichen in einer einmaligen Fall-Kontroll-Studie die RVT mit der radikalen Hysterektomie (29). Obwohl ausschließlich Zervixkarzinome mit FIGO Ib1 verglichen wurden, konnten die Autoren hier dennoch nachweisen, dass die Rezidiv- und Mortalitätsraten zwischen beiden OP Techniken keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Das rezidivfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei der RVT-Gruppe bei 96 % und bei der Gruppe nach radikaler abdominaler Hysterektomie bei 86% mit einer mittleren rezidiv-freien Überlebenszeit der gesamten Kohorte von 168 Monaten (range 3-201). Die krankheitsspezifische 5 Jahres-Überlebensrate lag in dieser Studie für die RVT bei 92% und für die Hysterektomie bei 91% mit einer mittleren krankheitsspezifischen Überlebenszeit der gesamten Kohorte von 177 Monaten (range 14-201). Auf dieser Grundlage ist es auch nach Abschluss der Familienplanung nicht nötig eine Hysterektomie durchzuführen (34).

In einem Review von Ribeiro-Cubal et al. lag die Rezidivrate nach RVT bei 849 Frauen bei 3,9%, die Mortalitätsrate bei 3,1% (33). Das Auftreten von Rezidiven nach RVT scheint keiner Systematik zu folgen (35).

1.2.2 Radikale abdominale Trachelektomie (RAT)

Neben dem vaginalen Operationszugang der RVT gibt es den abdominalen Zugangsweg der radikalen abdominalen Trachelektomie, der 2005 von Ungár et al. kombiniert mit einer pelvinen Lymphonodektomie angewendet wurde. Nachdem diese Operationstechnik erstmals von Smith et al. 1997 durchgeführt wurde (37), wird sie seither vermehrt aufgegriffen (36). Vor allem für Chirurgen, die mit dem vaginalen Zugangsweg nicht vertraut sind, ist diese Operationstechnik eine Option (38). Die Wahl, welche der beiden Operationstechniken (RVT vs. RAT) gewählt wird, hängt von der Entscheidung

und Erfahrung des Operateurs ab (29). Da weltweit bisher weniger RAT–Operationen durchgeführt wurden, ist die Datenlage zu onkologischem und neonatologischem Outcome hier geringer: In einem Review von Ribeiro-Cubal et al. war die Rezidivrate nach RAT mit 7 Rezidiven (3,4%) vergleichbar mit 33 Rezidiven (3,9%) nach RVT (33). Die RVT geht mit weniger Morbidität als die RAT einher (38). Wie bei der RVT ist auch bei der RAT die Tumorausdehnung $T > 2\text{cm}$ ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs. Die Schwangerschafts- und Geburtsraten nach RAT fallen wesentlich geringer aus als bei RVT, was zum einen mit der geringeren Fallzahl der RAT-Operationen erklärt werden kann. Zum Anderen könnte dabei die Empfehlung der Ärzte zwei Jahre nach RAT bis zum Anstreben einer Schwangerschaft zu warten eine Rolle spielen (36). Bei Ribeiro Cubal et al. wurden von 221 RAT Patientinnen lediglich 35 (16%) schwanger im Vergleich zur RVT ($n=992$), nach der 44% der Frauen erfolgreich schwanger wurden (33). Die Abortraten (23,3 %) waren vergleichbar mit denen bei RVT, die Frühgeburtenrate erhöht (44,4%). Als zentraler Grund für die geringeren Schwangerschaftsraten im Vergleich zur RVT wird ein verminderter Blutfluss zum Uterus nach RAT angenommen, da bei RAT in der Regel die Arteria uterina abgetrennt wird (30). Die RVT mit laparoskopischer pelviner Lymphadenektomie gilt momentan als fertilitäts-erhaltende Standard–Prozedur (39).

1.3 Onkologie

1.3.1 Adenokarzinome

Es wird vermutet, dass Adenokarzinome höhere Rezidivraten aufweisen als Plattenepithelkarzinome (27). Dies konnte bisher aber nicht mit statistischer Signifikanz nachgewiesen werden (31). Dargent et al. und Schlaerth et al. stellten bei Adenokarzinomen keine erhöhten Rezidivraten fest (40;41). Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz von Adenokarzinomen im Verhältnis zu Plattenepithelkarzinomen steigt (7;32). Auch Plante et al. stellten 2004 fest, dass die Inzidenz für Adenokarzinome bei Frauen zwischen 20 und 34 Jahren signifikant steigt (32). Ein Grund für diese Entwicklung könnte sein, dass der PAP Test nicht gleich effektiv Adenokarzinome detektiert wie Plattenepithelkarzinome (32;42). Das onkologische Outcome der Adenokarzinome scheint nicht schlechter zu sein als das der Plattenepithelkarzinome (29).

Einleitung

In einem Review von Beiner et al. wurde keine signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit für Adenokarzinome im Vergleich zu Plattenepithelkarzinomen beschrieben (43). In der größten publizierten Studie, die Zervixfrühkarzinome verschiedener histologischer Typen vergleicht, wurde ebenfalls festgestellt, dass kein Unterschied zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen nach fertilitätserhaltender OP besteht (44;45).

Allerdings scheinen Adenokarzinome zum Zeitpunkt der Diagnose bereits größer zu sein und zu früherer hämatogener und lymphogener Metastasierung zu neigen als Plattenepithelkarzinome (46;47).

1.3.2 Befall der lymphatischen Gefäße

Das „Lymphovascular Space Involvement“ (LVSI) beschreibt die Tumorinfiltration in Lymphgefäße. Dieses wird vom Pathologen mikroskopisch festgestellt. Ein positiver Befund wird mit L1, ein negativer mit L0 beschrieben. Laut einem Review zu 500 Zervixkarzinom-Patientinnen von Beiner et al. (43) bestand bei 28 % der Patientinnen präoperativ ein L1 Status. Von diesen hatten 12 % ein Rezidiv im Vergleich zu den 2 % der Patientinnen mit L0 Status ($P=0,001$). LVSI allein rechtfertigt laut Beiner et al. (43) nicht den Ausschluss von einer RVT, obwohl LVSI als starker Prognosefaktor für Lymphknotenbefall und Tumorrezidive gilt. Mathevet et al. (48) beschrieben einen nicht-signifikanten Trend hin zu mehr Rezidiven bei L1- Status als ohne (3 Pat. vs. 1). Auch Beiner und Covens et al. kamen zum gleichen Schluss mit 6 von 7 Patientinnen mit Rezidiv (43). Und bei Burnett et al. (49) hatten die ersten beiden Rezidive ebenfalls L1-Status. Allerdings sind die geringen Fallzahlen beider Studien zu beachten.

Eine Studie von Diaz et al. stellte in ihrem Kollektiv fest, dass L1-Status und/oder tiefe Stromainvasion (DSI) in der multivariaten Analyse unabhängige Prädiktionsfaktoren für das rezidivfreie Überleben sind im Gegensatz zur Tumorgöße und zu Lymphknotenmetastasen, die nur in der univariaten Analyse signifikant das rezidivfreie Überleben beeinflussen (29). Die Wahrscheinlichkeit, dass Tumoren des FIGO-Stadiums IA1 Lymphknotenbeteiligung aufweisen, liegt bei unter 1%, für IA2 zwischen 3-5% (38).

1.3.3 Befall des vaskulären Raumes

Das „Angiovascular Space Involvement“ (AVSI) beschreibt die Invasion von Tumorzellen in kleine Blutgefäße. Die Diagnose über das Vorhandensein des V-Status stellt der Pathologe im Biopsat, Konisat und/oder im Operationspräparat (V0=Tumorfreiheit; V1=Tumorinfiltrat). Liegt eine Gefäßinvasion in Kombination mit einer Lymphinvasion durch Tumorzellen vor, sollte die Patientin keiner RVT zugeführt werden. Diese Kombination wurde von Hertel et al. 2006 als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv detektiert, allerdings bei der radikalen Hysterektomie (50). Kurz nach Entwicklung der RVT Operationsmethode wurde der V0-Status alleine bereits als unabhängiger Risikofaktor angesehen und galt fortan als Ausschlusskriterium. Bei Plante et al. hatten in einer Studie von 2004 noch 20% der Patientinnen V1 Status (32). Bei Dargent et al. konnte eine statistische Signifikanz für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Rezidivs bei gegebenem V1-Status detektiert werden ($P=0,07$) (40).

1.3.4 Grading

Das Tumor-Grading erfolgt durch den Pathologen. Die Unterteilung gliedert sich von leicht über mittel bis schwergradig differenziert (G1-G3). In bisherigen Studien konnte keine Korrelation zwischen höherem Grading und höheren Rezidiv- bzw. Todesraten festgestellt werden.

1.3.5 Tumorgröße

Studien der vergangenen Dekade konnten zeigen, dass die onkologische Sicherheit hinsichtlich Rezidiv- und Mortalitätsraten nach RVT vergleichbar ist mit dem radikaleren Vorgehen der Hysterektomie bei einem Tumordurchmesser $< 2\text{cm}$, einer Gewebsinfiltration des Tumors in das umliegende Gewebe von $< 10\text{mm}$ und bei fehlendem Lymphknotenbefall (31;32). So zeigten Plante et al. ($P=0,03$) und Dargent et al. ($P=0,002$), dass die Rezidivrate für Patientinnen mit Läsionen $>2\text{cm}$ und einer Tumordinvasion von $>10\text{mm}$ signifikant höher war (32;40). Diaz und Sonoda et al. (29) kamen in Ihrer Studie zu der Feststellung, dass eine Tumorgröße von $>2\text{cm}$ in der multivariaten Analyse kein unabhängiger prognostischer Faktor für das onkologische Outcome ist. Das einzige Re-

zidiv in dieser Studie trat bei einer Patientin mit einer Tumorgöße <2cm auf. Plante et al. untersuchten auch weitere therapeutische Ansätze. Drei Patientinnen mit Tumoren >2cm wurden vor der Trachelektomie mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt. Bisher traten bei diesen Patientinnen keine Rezidive auf (51). Zudem könnten zum Beispiel exophytisch wachsende Tumoren, mit einer Tumorausbreitung >2cm und niedriger Stromainvasion, geeignete Kandidaten für eine RVT sein (43). Laut Beiner et al. wurden bei 47 Patientinnen mit T>2cm 8 Rezidive festgestellt (17%), verglichen mit 7 Rezidiven bei 334 Patientinnen (2%) mit T<2cm (23). Mathevet et al. und Hertel et al. bestätigen, dass die Tumorgöße T>2cm als wichtigster Risikofaktor für ein Rezidiv des Zervixkarzinoms gilt (48;52).

1.3.6 Rezidivlokalisierung

Nach einer RVT, bei der nur bei negativem intraoperativem Lymphknotenstatus vaginal trachelektomiert wird, liegt nahe, dass die Rezidive lokal in Zervix, Uterus oder vaginal auftreten. Plante et al. stellen eine Gruppe von 72 eigenen RVT Patientinnen zusammen mit 319 Patientinnen aus fünf weiteren Studien vor, bei denen insgesamt 13 Rezidive zu verzeichnen waren, wovon 50 % im Parametrium und im Bereich des kleinen Beckens auftraten (32). Bemerkenswerterweise trat kein Rezidiv in der verbleibenden Zervix oder dem Uterus auf. Covens et al. und Plante et al. zeigten, dass eine parametriaie Beteiligung bei einer Tumorgöße <2cm und einer Invasionstiefe <10mm in nur 0,6 % der Fälle vorliegt (53;32).

In einem Review von Beiner et al traten 40 % der Rezidive im Parametrium oder an der Beckenwand auf (43). 25 % wurden paraaortal, supraklavikulär oder pelvin festgestellt. Die Autoren nehmen an, dass das Vorgehen der Sentinellymphknotenentfernung hier eine Verbesserung bringen könnte, indem Mikrometastasen besser detektiert werden. Zum Verständnis, dass die Operationstechnik der RVT möglich ist, ist es wichtig zu verstehen, wie Zervixkarzinome präferiert wachsen und welche Vorgehensweise einen Erhalt des Uterus ermöglicht. Zervixkarzinome tendieren dazu sich nach lateral in das Parametrium und nach inferior in die obere Vagina auszubreiten (34;43). Dies verdeutlicht, warum diese OP-Technik mit der Entfernung des unteren Drittels des Parametriums, großen Teilen der Zervix und dem oberen Scheidendrittel einhergeht und es möglich bleibt den Fundus und die Adnexe zu erhalten und so gewebe- und fertilitätserhaltend

zu operieren (36). Dabei wird so radikal wie nötig und so sparend wie möglich vorgegangen. Nur in seltenen Fällen des FIGO Stadiums Ib neigen Zervixkarzinome dazu kranial in den Uterus zu wachsen (43).

Typischerweise treten mehr als drei Viertel der Rezidive in den ersten 2-3 Jahren nach OP auf (33;34). Patientinnen sollten postoperativ auf Anzeichen für ein Rezidiv achten wie z.B. Schmerzen im Bauch und Unterbauch, vaginale Blutungen, Gewichtsverlust, Beinschmerzen und Lymphödeme sowie Husten. Diese Symptome treten bei 46-95 % der Patientinnen mit Rezidiv auf (54;55).

1.4 Fertilität, Schwangerschaft und Neonatologie

1.4.1 Fertilität

In der Normalbevölkerung werden 85,4% der Frauen innerhalb von 12 Monaten schwanger, wenn sie versuchen schwanger zu werden (7). Primäre Sterilität bezeichnet das Nichteintreten einer Schwangerschaft nach einem Jahr trotz Kinderwunsches. Infertilität hingegen bedeutet, dass eine Schwangerschaft nicht regelrecht bis zur Entbindung ausgetragen werden kann, sondern vorher durch z.B. Aborte unterbrochen wird. In der Literatur wird durchgehend der Begriff Fertilität verwendet, gemeint ist allerdings die Erfolgsquote der Konzeption bei gewollter Schwangerschaft. Im Folgenden verwenden wir den Begriff Fertilität in diesem Sinne. Es ist nach wie vor unklar, ob die Fertilität der Patientinnen nach RVT eingeschränkt ist. In den Reviews von Beiner et al. und Boss et al. wurden Infertilitätsraten von 25-30% bei Frauen beschrieben, die versuchten nach RVT schwanger zu werden, (43;56). Mögliche Erklärungen für eine erhöhte Infertilität sind vermindertes Zervixsekret, Zervixstenosen, subklinische Salpingitis und Adhäsionen (27;33;43;56;57). Die reproduktionsmedizinischen Verfahren, wie Intrauterininspermiation (IUI), In Vitro Fertilisation (IVF) und ovarielle Stimulation konnten bei einem Großteil dieser Patientinnen erfolgreich angewendet werden (43). Die Erhaltung der Fertilität hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, während Infertilität als Folge einer Krebserkrankung einen gegenteiligen Effekt zeigt (27;39). Es ist wichtig die Anzahl Patientinnen bei der Berechnung der Infertilitätsraten zu berücksichtigen, die schwanger werden will. Laut Speiser et al. haben nach RVT nur etwa ein Drittel der Frauen Kinderwunsch (27). Die Fertilitätsraten der meisten Studien rechnen jedoch mit den absoluten Zahlen der Patientinnen nach RVT und beachten nicht die Frauen, die

nicht versuchen schwanger zu werden oder gar Kontrazeption nutzen (34). Zudem ist zu beachten, bei wie vielen Frauen bereits vor der RVT Fertilitätsprobleme vorlagen und ob Partnerprobleme im Sinne einer Fertilitätsstörung beim Mann vorhanden waren (27). Das zentrale Selektionskriterium zur RVT ist der fertilitätserhaltende Aspekt. Die Erhaltung des Uterus bei Frauen, die keine Schwangerschaft planen oder vor der Operation als infertil gelten wird kontrovers diskutiert (48;49). Assistierte Reproduktionstechniken sind weit verbreitet und viele Frauen haben vor RVT nie versucht schwanger zu werden, so dass es unmöglich erscheint die Fertilität vor OP richtig abzuschätzen (33;49). Die meisten Autoren empfehlen nach RVT 6-12 Monate zu warten vor dem Versuch schwanger zu werden. Nicht zu vernachlässigen ist die psychologische Belastung mit Rezidivängsten nach einer onkologischen Diagnose (49), die Frauen nach OP zunächst keine Verwirklichung ihres Kinderwunsches anstreben lässt. Zudem treten sexuelle Funktionsstörungen und Dyspareunie auf (58).

1.4.2 Schwangerschaft und Neonatologie

Von einer Frühgeburt spricht man bei einer Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW). In Deutschland liegt die Frühgeburtenrate laut World Health Organisation (WHO) bei 9,2 Frühgeburten auf 100 Entbindungen. Die neonatologischen Daten nach RVT zeigen, dass Schwangerschaften nach dieser Operation vermehrt zu Frühgeburten führen, so sind ungefähr die Hälfte der Geburten nach RVT Frühgeburten, hauptsächlich aufgrund von vorzeitigem Blasensprung (VBS) (27). Das Hauptproblem nach RVT ist also aus neonatologischer Sicht nicht die Fertilität, sondern die Frühgeburten.

Ein möglicher Grund könnte der häufig im Rahmen der RVT verwendete, nicht resorbierbare Cerclagefaden mit einhergehend vermehrtem Auftreten von Chorionamnionitis sein (43). Shepherd et al. diskutierten hierfür eine Antibiotikaprophylaxe, sowie regelmäßige Urinkontrollen, um das Risiko für einen Blasensprung und der damit einhergehenden Frühgeburten zu reduzieren (34).

In einem Review von Boss et al. werden 16 Studien von 1998-2005 mit insgesamt 355 Patientinnen hinsichtlich der Resultate und Komplikationen bei Schwangerschaften nach RVT untersucht (56). Entbunden hatten 113 Frauen mit 33 (29%) Frühgeburten und 42% der Geburten nach der vollendeten 36 Woche (Normalgeburten).

Aufgrund dieser Erfahrungen zu Schwangerschaften nach RVT, die eine vermehrte Frühgeburtlichkeit zeigen, sollte jede Schwangerschaft nach RVT als Risikoschwangerschaft eingestuft und betreut werden (27;32;34;43;56). Frauen wird empfohlen mit der Empfängnis mindestens drei Monate nach der RVT bis zur Wundheilung abzuwarten (27). Die Ersttrimester-Abortrate in der Normalbevölkerung liegt bei 14-20 %, die Zweittrimester-Abortrate bei 4 % (27;40). Beiner et al. stellen in einem Review aus sieben Studien folgende Ergebnisse vor: Bei 487 Patientinnen nach RVT entstanden 208 Schwangerschaften mit 134 Lebendgeburten (64%) (43). Hierbei waren 38 % der Neugeborenen nach der 37.SSW geboren, also Reifegeburten. Als vorrangiges Problem werden in dieser Studie die vermehrte Frühgeburtlichkeit (20%), sowie die erhöhten Zweittrimester-Abortraten (10%) angegeben. In einem Review von Ribeiro-Cubal et al. wurden von 849 RVT-Patientinnen 238 Frauen schwanger mit insgesamt 436 Schwangerschaften und 279 Geburten (33). Die Ersttrimesterabortrate war 22,4 %, die Abortrate der Zweittrimester war mit 10,3% etwa doppelt so hoch wie die der Allgemeinbevölkerung. Die Frühgeburtenrate lag bei 26,6% und damit deutlich über der Frühgeburtenrate der Normalbevölkerung (s.o.). Die erhöhte Frühgeburtlichkeit könnte durch den verminderten Zervixmucus und daraus resultierenden aufsteigenden Infektionen (Chorionamnionitis) und konsekutivem Blasensprung einhergehen (41;57). Im Falle einer Schwangerschaft empfehlen Mathevet et al. und Shepherd et al. einen Frühen Totalen Muttermundverschluss (FTMV) in der 14.SSW (34;48) .

1.5 Herleitung der Fragestellung

Auf Basis des größten Patientinnenkollektivs nach RVT, das unter einer Leitung operiert wurde, ermittelten wir weitreichende Daten zur Onkologie, Fertilität, sowie zum Schwangerschafts- und Neonatologie-Outcome.

1.5.1 Onkologisch

Nie zuvor hat eine derart umfassende Datenermittlung und -auswertung zur RVT stattgefunden, die nicht auf Multizenterstudien beruht. Bei dieser größten Fallzahl an Trachelektomien, die unter gleicher Leitung im genannten Zeitraum operiert wurde, ist die zentrale Frage, ob die onkologische Sicherheit der RVT vergleichbar oder sogar besser

Einleitung

sind als nach Hysterektomie. Die wichtigsten Endpunkte des onkologischen Outcomes sind die Rezidiv- und Todesrate sowie die 5-Jahresüberlebensrate. An dem Kollektiv wurden die univariaten Analysen bezüglich der Rezidivraten bei unterschiedlichem G-Status, FIGO-Stadium, L- und V-Status, sowie histologischem Typ untersucht. Wir erhoffen uns mit dieser Studie eine eindeutige Aussage bezüglich des Rezidivrisikos durch das Vergleichen der Tumorhistologien, des G-Status, des FIGO-Stadiums, sowie des L- und V-Status.

1.5.2 Schwangerschaft und Fertilität

Zahlreiche Fragen zur Fertilität und Schwangerschaft nach RVT sind noch ungeklärt. Nicht alle Frauen nach RVT streben eine Schwangerschaft an. Der Erfolg der Konzeption ist eine Fragestellung dieser Arbeit. Außerdem sollen die Abortraten nach RVT mit denen der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Die Herausforderungen und Gründe für Frühgeburtlichkeit nach RVT werden dargestellt. Zudem wurden die geborenen Kinder der Patientinnen weiter untersucht.

2. Material und Methoden

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Datenerfassung von 308 Patientinnen, die zunächst im Zeitraum von März 1995 bis Juli 2004 an der Universitätsmedizin Jena und von Juli 2004 bis Oktober 2013 an der Universitätsmedizin Charité Mitte und am Campus Benjamin Franklin mit einer radikalen vaginalen Trachelektomie mit laparoskopischer pelviner und parametraner Lymphonodektomie oder im Rahmen einer Sentinelstudie per Sentinellymphonodektomie operiert wurden.

Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach umfassender ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung durch die Patientinnen. Allen Patientinnen wurde umfassend dargelegt, dass es sich zwar um eine in den Leitlinien verankerte Technik handelt, jedoch bisher keine Langzeiterfahrung vorliegt. Allen Patientinnen wurde die Möglichkeit erläutert, dass bei intraoperativ im Schnellschnitt positivem Lymphknotenstatus oder einer Tumorgroße >2cm keine RVT durchgeführt werden sollte. Die Diagnose Zervixkarzinom wurde extern oder an der Pathologie der Charité mittels Konisationen oder Biopsien gesichert.

Ein Ethikantrag wurde gestellt und durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte genehmigt. Alle 308 Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien einer RVT.

2.1 Einschlusskriterien für eine radikale vaginale Trachelektomie

In den gegenwärtigen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG) wird die RVT als eine Behandlungsoption für Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinom der Zervix im FIGO Stadium IA1 L1 V0, Stadium IA2 V0 oder Stadium IB1 V0 <2cm bei bestehendem Kinderwunsch aufgeführt.

Frauen, die sich einer radikalen vaginalen Trachelektomie mit laparoskopischer Lymphadenektomie unterziehen, müssen volljährig sein. Die Einverständniserklärungen zur Teilnahme an dieser zu Studien zugelassenen Therapie müssen präoperativ vorliegen.

Das FIGO-Stadium der durch Konisation oder Biopsie histopathologisch diagnostizierten Zervixkarzinome muss zwischen dem FIGO-Stadium IA1 L1 V0, Stadium IA2 V0

oder Stadium IB1 V0 mit einer Tumorausdehnung <2 cm liegen. Neuroendokrine Tumoren können nicht mit einer RVT operiert werden. Bei Patientinnen mit intraoperativem, histopathologischen Nachweis eines neuroendokrin differenzierten Tumors, muss die RVT abgebrochen werden.

Es darf keine Kombination aus Tumorbefall im lymphovaskulärem (L1) und angiovasculärem (V1) Raum bestehen. Das alleinige Vorhandensein von Tumorzellen in Lymphbahnen (L1) ist jedoch tolerabel (43) und betrifft einen Teil auch des hier vorgestellten Kollektivs.

Die intraoperativ entnommenen Lymphknoten dürfen keine Tumormetastasierung aufweisen. Dazu wird an den Lymphknoten intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung vorgenommen.

Es wird geschätzt, dass eine RVT bei 12-17% der Operationen trotz strenger präoperativer Selektionskriterien aufgrund von positiver Lymphknotenmetastasierung oder tumorinfiltrierten endozervikalen Absetzungsrandern abgebrochen werden muss (49).

Übersicht:

Präoperativ muss eruiert werden, ob es möglich ist endozervikale, tumorfreie Absetzungsrandern von 0,5 cm zu erreichen. Zudem ist es für eine suffiziente Schwangerschaft nötig eine Restzervix von ca. 10 mm zu erhalten.

Voraussetzungen:

- Volljährigkeit
- prospektiver Schwangerschaftswunsch
- Klassifikation: pT1a1, L1 - pT1b1 ≤ 2 cm
- Keine Kombination aus L1 und V1
- Kein Lymphknotenbefall: N0
- Endozervikaler Absetzungsrand mind. 0,5 cm (R0)
- Restzervix-Erhalt mind. 1 cm
- Ausschluss neuroendokriner Differenzierung des Tumors

Infertilität in der Vorgeschichte ist keine absolute Kontraindikation für eine fertilitätserhaltende Therapie (59).

2.2 Die Operationstechnik der RVT

Vor der RVT wird der LK-Status verifiziert. Dazu wird entweder eine Wächterlymphknoten-Entfernung durchgeführt oder eine systematische Lymphonodektomie. Bei der Wächterlymphknoten-Entfernung werden 4 cm³ Patentblau-Farbstoff subepithelial in die Zervix injiziert, der über die Lymphgefäße in die Lymphknoten weitertransportiert wird, so dass diese in der nun folgenden Laparoskopie besser detektiert werden können. Zudem werden der rektozervikale, vesikozervikale und der Douglasraum auf Tumorausbreitung inspiziert. Die blaugefärbten Sentinellymphknoten werden über Endobag geborgen und gehen zum Schnellschnitt in die Pathologie, wo sie auf Tumormetastasen untersucht werden. Alternativ erfolgt die systematische laparoskopische pelvine und parametranne Lymphonodektomie. Dabei werden repräsentative Lymphknoten pelvin aus dem Bereich der Arteriae iliaca externa, interna und communis sowie der Fossa obturatoria und Fossa lumbosacralis unter ständiger Beachtung des Ureterverlaufs beidseits entnommen. Dann wird die Arteria (A.) uterina bis zum Hauptstamm (A.iliaca interna) auf beiden Seiten nach Isolierung von A. und Vena iliaca communis, externa und interna freigelegt. Danach erfolgt eine langstreckige Freilegung des N.obturatorius und N.genitofemoralis beidseits. Wenn alle Lymphknoten tumorfrei sind und der Primärtumor in sano entfernt werden kann, erfolgt anschließend an das laparoskopische Staging die radikale Trachelektomie über den vaginalen Zugangsweg.

Der vaginale Anteil der Arteria uterina wird abgebunden. Zunächst wird eine Vaginalmanschette gebildet und der Tumor damit bedeckt. Nun wird der Douglasraum eröffnet und der Rektumpfeiler durchtrennt und mit einer Ligatur versehen. Der Ureter wird initial durch das entwickelte „click maneuver“ (60) palpatorisch identifiziert und anschließend sichtbar gemacht, was eine Durchschneidung des uterovesikalen Ligaments ermöglicht ohne den Ureter zu gefährden. Dann wird der infraureterale Blasenpfeiler abgesetzt. Hiernach werden das Parametrium und der Rektumpfeiler entfernt. Dann werden zwei Drittel der Cervix uteri reseziert und mitsamt der Vaginalmanschette entnommen. Dieses Resektat wird ebenfalls pathologisch auf tumorfremie Absetzungsrän der untersucht und sollte eine Entfernung im Gesunden von mindestens 0,5 cm aufweisen (43). Es sollten mindestens ca. 10 mm Restzervix für eine mögliche Schwangerschaft nach RVT bestehen bleiben. Anschließend wird eine zentrale kleine Schlingenkonisation nach endozervikal unternommen und eine Cerclage gelegt. Daher ist eine Entbindung nach RVT nur per Kaiserschnitt möglich. Hiernach wird ein Zervixröhrchen eingesetzt, das

durch eine resorbierbare Naht fixiert wird und die Durchgängigkeit zur Zervix gewährleisten soll. Zuletzt wird die Scheidenhaut an die Zervix readaptiert.

Nach durchschnittlich 5 Tagen postoperativ werden die Frauen aus dem Krankenhaus entlassen. Frauen, die sich einer RVT unterziehen, sind dazu angehalten sich für 2 Jahre dreimonatlich und nachfolgend halbjährlich für 3 Jahre gynäkologisch vorzustellen. Bei jeder dieser Untersuchungen sollte ein PAP-Abstrich, eine Kolposkopie, sowie die Anamnese und körperliche Untersuchung stattfinden.

2.3 Ausschlusskriterien

Neuroendokrine Tumoren der Zervix werden aufgrund von höheren Rezidivraten, häufigerer Fernmetastasierung und einem niedrigeren 5-Jahresüberleben von einer RVT ausgeschlossen und erhalten mit zusätzlicher Radiochemotherapie eine radikalere Therapie (27;32).

Außerdem werden Patientinnen mit Tumoren, die histopathologisch Blutgefäße infiltriert haben (V1), aus gleichen Gründen ausgeschlossen (27;40). Alle Lymphknoten müssen tumorfrei sein. Der endozervikale Absetzungsrand muss ebenfalls tumorfrei sein. Erwiesen sich in der pathologischen Nachuntersuchung Lymphknoten als positiv auf Tumormetastasen, erhalten die Patientinnen eine Radiochemotherapie. Sind die Resektionsränder nach RVT nicht tumorfrei (R1), dann wird den Frauen zu einer Hysterektomie geraten.

2.4 Datenerhebung und Follow-up

Insgesamt konnten 308 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Neben einer retrospektiven Erfassung aller vorhandenen Daten zu den operierten Patientinnen, wurden weitere Daten telefonisch und auf schriftlichem Weg, sowie in der Nachsorge-sprechstunde prospektiv erfasst. In einem Zeitraum von 8 Monaten vom März 2013 bis November 2013 wurden die Daten zum onkologischen und neonatologischen/Schwangerschafts- Outcome sowie zur Fertilität nach RVT erfasst und ausgewertet. Hierzu wurde ein SPSS-Datenblatt für das onkologische Outcome und Daten zur Fertilität sowie ein SPSS-Datenblatt mit neonatologischen- und Schwangerschaftsdaten geführt (siehe Anhang). Da viele Frauen ihre Routineuntersuchungen an der Charité

Material und Methoden

durchführen lassen, konnten aktuelle Informationen mit in den Datenbestand einfließen. Der Datenbestand wurde stetig aktualisiert. Die Patientinnen wurden via E-Mail und Telefon nach einem standardisierten Fragebogen im Follow-up oder im Rahmen der Nachsorgesprechstunde befragt. Die Frauen, die seit der Operation eine oder mehrere erfolgreiche Schwangerschaften hatten, wurden per Post gebeten einen rückfrankierten Brief mit kopiertem Mutterpass und Kinderheft sowie den Entlassungsbericht nach Entbindung an uns zurückzusenden.

Neben personengebundenen Daten aus der Krankengeschichte wurden auch Informationen wie Zeitpunkt der Erstdiagnose, Beschwerdesymptomatik, Gravidität und Parität, potenzieller Kinderwunsch, eventuelle Voroperationen und medikamentöse Vortherapien erfasst.

Im Rahmen der onkologischen Fragestellung wurden alle Tumorparameter wie FIGO-Stadium, Tumorhistologie, G-, V- und L-Status sowie die Anzahl der entnommenen Lymphknoten erfasst. Zudem wurde erfragt, ob die Diagnose per Konisation oder Biopsie oder anhand beider Methoden gestellt wurde und ob die Konisation im Gesunden (R0) oder mit Resttumor (R1) erfolgt ist. Außerdem wurde bei jedem Follow-up nach dem letzten PAP-Befund und dem Auftreten eines Rezidivs gefragt. Jede Patientin wurde befragt, ob sie postoperativ eine HPV-Impfung erhalten hat oder eine sekundäre Hysterektomie hat durchführen lassen. Zudem wurden im jeweiligen Follow-up Daten zur Morbidität erhoben: Die Patientinnen wurden befragt, ob seit der RVT-Operation Probleme mit Miktion, Obstipation, Lymphödemen, Sensibilitätsstörungen, Zervixstenosen, Dyspareunie oder Schmerzen bestanden haben. Zudem wurden intraoperative und histologische Befunde erfasst. Zusätzlich wurde eine selektive Pub-Med-Datenbank Recherche durchgeführt.

Um eine mögliche Einschränkung der Fertilität nach RVT zu erfassen, erfragten wir den Kinderwunsch vor und nach OP und ob dieser jeweils erfüllt oder nicht erfüllt wurde. Es wurde außerdem erfasst, ob die Patientinnen vor der RVT bereits die Diagnose Sterilität erhalten und sich einer Sterilitätstherapie unterzogen hatten oder nur nach der Operation und ob diese reproduktionsmedizinische Maßnahme erfolgreich war. Wir erfragten zudem, ob ein Spermogramm des Partners untersucht wurde und der Grund für die mögliche Infertilität bei ihm liegen könnte.

Des Weiteren erfragten wir bei den Patientinnen, ob bereits vor der OP eine Schwangerschaft bestanden hat und wenn ja mit welchem Ausgang. Bezüglich der kindlichen

Daten wurden Gewicht, Körperlänge und Kopfumfang erfasst. Auf Basis der Erkenntnisse bisheriger Studien zur Frühgeburtlichkeit erfragten wir, ob ein Amnioninfektionssyndrom mit vorzeitigem Blasensprung bestand und ob Antibiotika verabreicht wurden. Ein vorzeitiger Blasensprung ist der größte Risikofaktor für Frühgeburten bei Schwangerschaft nach RVT bedingt durch den verminderten Zervixmucus und daraus resultierender aufsteigender Infektionen mit der Folge der Chorionamnionitis. Da jede Entbindung nach RVT als primäre Sektio geplant ist, wurde auch dokumentiert, wie oft es durch vorzeitigen Geburtsbeginn zu einer sekundären Sektio kam. Um die Adaptationsfähigkeit der Neugeborenen einschätzen zu können erfassten wir außerdem den Apgar-Score nach 1,5 und 10 Minuten. Um die ermittelten Daten direkt mit Neugeborenen ohne Zustand nach RVT vergleichen zu können, wurde ein Vergleichskollektiv von 44 Frühgeborenen herangezogen. Die Daten des Vergleichskollektives wurden aus einem Charité-internen Kollektiv erhoben.

2.5 Statistische Datenauswertung

Die gesammelten Daten und die in Telefonaten und per E-Mail prospektiv erfassten Daten wurden anonymisiert und statistisch hinsichtlich verschiedener Fragestellungen ausgewertet. Zur statistischen Analyse verwendeten wir IBM® SPSS® Statistics 21.

Die statistische Auswertung der Gesamtüberlebensanalyse und der Rezidivraten erfolgte anhand der Kaplan-Meier Methode. Bei Normalverteilung wurden Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Um zu erkennen, ob Normalverteilungen vorlagen wurde zunächst die Schiefe berechnet. Werte zwischen -1 und +1 galten dabei als Normalverteilung. Wenn keine Normalverteilung vorlag, wurde der Median erhoben. Der Log-Rank-Test wurde angewendet, um Variablen bezüglich deren Einflusses auf die Rezidivwahrscheinlichkeit zu testen. Dies wurde für folgende Variablen durchgeführt: FIGO-Stadium, L-Status, G-Status. Beim Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Ein *P*-Wert von kleiner als 0,050 wurde als statistisch signifikant definiert. Für *P*-Werte zwischen 0,05 und 0,1 wurde eine statistische Tendenz angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientinnen- und Tumorcharakteristiken

Insgesamt bestand das Gesamtkollektiv ursprünglich aus 329 Patientinnen, davon wurden 21 Patientinnen nicht in die Studie eingeschlossen. Dieser Ausschluss erfolgte aufgrund eines zu hohen Tumorstadiums mit neoadjuvanter Chemotherapie (n=14), eines R1-Befundes im Trachelektomie resektat nach RVT mit anschließender HE (n=6) und eines neuroendokrinen Tumors der Zervix (n=1).

Es wurden 308 Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom in die Studienkohorte eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von März 1995 bis Juli 2004 an der Universitätsmedizin Jena und von Juli 2004 bis Oktober 2013 an der Universitätsmedizin Charité Mitte und am Campus Benjamin Franklin eine radikale vaginale Trachelektomie erfolgreich durchgeführt wurde. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der OP betrug 32 Jahre (21-41). Das Vorliegen eines Zervixkarzinoms wurde bei 263 Patientinnen (85,4%) per Konisation, bei 23 Patientinnen (7,5%) per Biopsie sowie bei 22 Patientinnen (7,1%) sowohl durch Konisation, als auch durch Biopsie gesichert. Die Anzahl an entnommenen Lymphknoten im Rahmen der RVT lag im Median bei 20 (25%-75% Intervall: 11 - 27).

Histopathologisch wurde bei 70,3 % der Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom, bei 26,8% ein Adenokarzinom und in drei Fällen (1%) ein adenosquamöser Tumor gesichert.

Zwei Drittel der Läsionen (60,1%) wurde hinsichtlich des Gradings als G2, 19% als G3 sowie 12,1% als G1 eingestuft. Bei 27 war das Grading unbekannt. In 11 Fällen (3,6%) wurde eine Invasion von Gefäßen histopathologisch gesichert (positiver V-Status). Der L-Status im Sinne einer Lymphgefäßinvasion wurde bei 85 Läsionen (27,6%) als positiv und bei 70,1% als negativ bewertet (siehe Tabelle 2).

Ergebnisse

Tabelle 2: Tumorcharakteristiken des Gesamtkollektivs (n=308)

FIGO-Stadium	n	in Prozent
la1	48	15,6%
la2	67	21,8%
lb1	192	62,3%
IIa	1	0,3%
Grading		
1	37	12,1%
2	184	60,1%
3	58	19%
unbekannt	27	8,8%
Histologie		
Plattenepithelkarzinom	215	70,3%
Adenokarzinom	82	26,8%
Adenosquamöses Karzinom	3	1,0%
unbekannt	6	2,0%
L-Status		
LO	216	70,1%
L1	85	27,6%
unbekannt	7	2,3%
V-Status		
V0	286	92,9%
V1	11	3,6%
unbekannt	11	3,6%

192 Tumoren (62,3%) wurden gemäß FIGO-Klassifikation als lb1 eingestuft. 67 Tumoren (21,8%) wurden als la2-Stadium und 48 Tumoren (15,6%) als Stadium la1 nach FIGO bewertet. Eine Patientin zeigte initial entgegen der Einschlusskriterien ein Tumorstadium IIa. Aufgrund der Tumorlokalisation wurde eine klinische Konsensentscheidung zu Gunsten der RVT als Therapieoption getroffen.

Neben acht Frauen, die im Rahmen ihrer Rezidivtherapie eine Hysterektomie erhielten, unterzogen sich 10 Frauen einer sekundären Hysterektomie im weiteren klinischen Verlauf nach RVT. Als Gründe dafür waren auffällige PAP-Abstriche (n=5) mit CIN-

Ergebnisse

Läsionen, vollendete Familienplanung (n=2), eine Zervixstenose mit rezidivierenden Unterbauchschmerzen (n=1), sowie wiederholter Nachweis von HPV 16 und 18 (n=1). Eine Patientin entschied sich bei leicht erhöhtem SCC Tumormarker aus Rezidiv-Angst zu einer sekundären Hysterektomie.

3.2 Onkologische Resultate

Von den 308 Patientinnen konnten 168 (54,5%) im Langzeit-Follow-up erreicht werden. Die mediane Follow-up Zeit betrug 43,3 Monate (range 0-180).

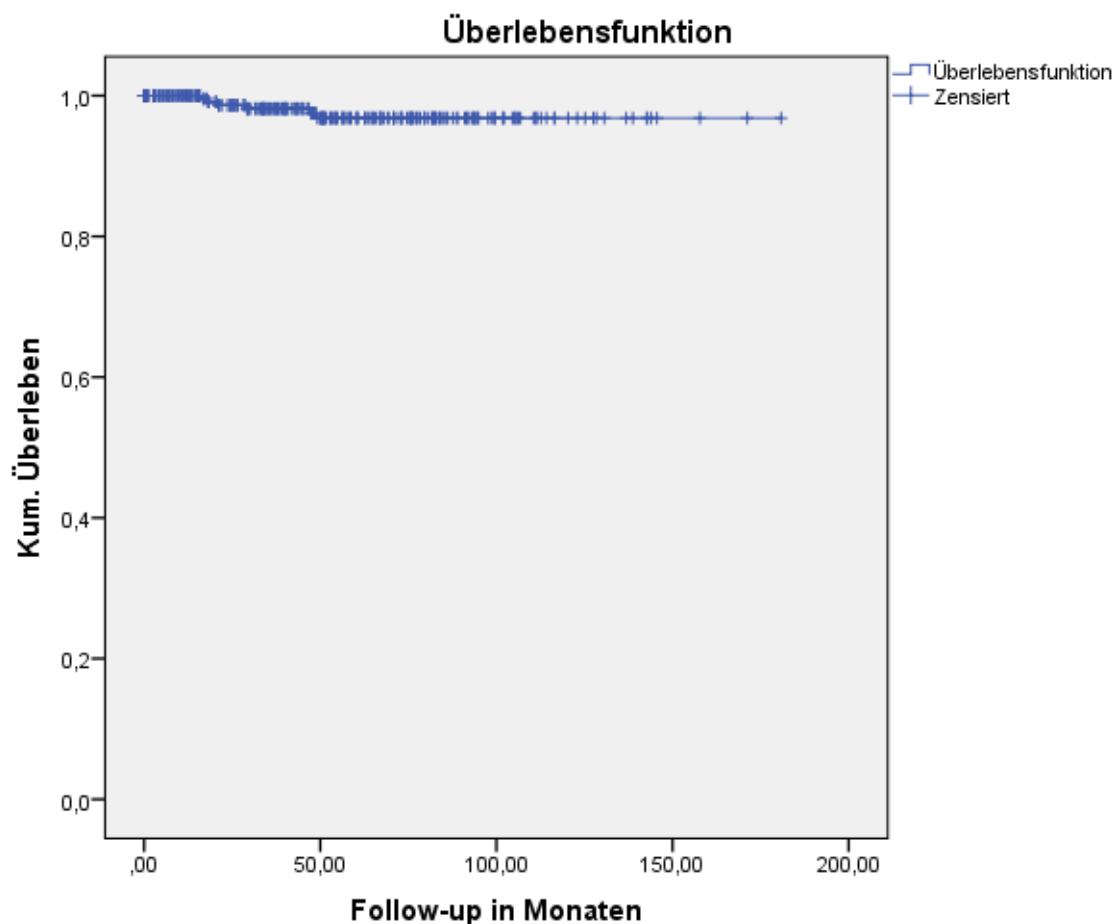


Abbildung 2: Gesamtüberleben in Monaten.

Die mittlere Überlebenszeit betrug mit 95% Confidence Interval (CI) 177 Monate (95%CI: 174-180) (siehe Abbildung 2). Die mediane Überlebenszeit konnte statistisch nicht ermittelt werden, da bisher weniger als 50% der Frauen verstorben sind.

Ergebnisse

Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug mit 95 % CI 169 Monate (95%CI: 160-178) (siehe Abbildung 3). Nach 70 Monaten Beobachtungszeit (n=87) war die Wahrscheinlichkeit rezidivfrei zu sein 97% (95%CI: 0,95-1,00). Die Rezidivrate lag damit nach 5 Jahren bei 3% (95%CI: 0,028-0,032).

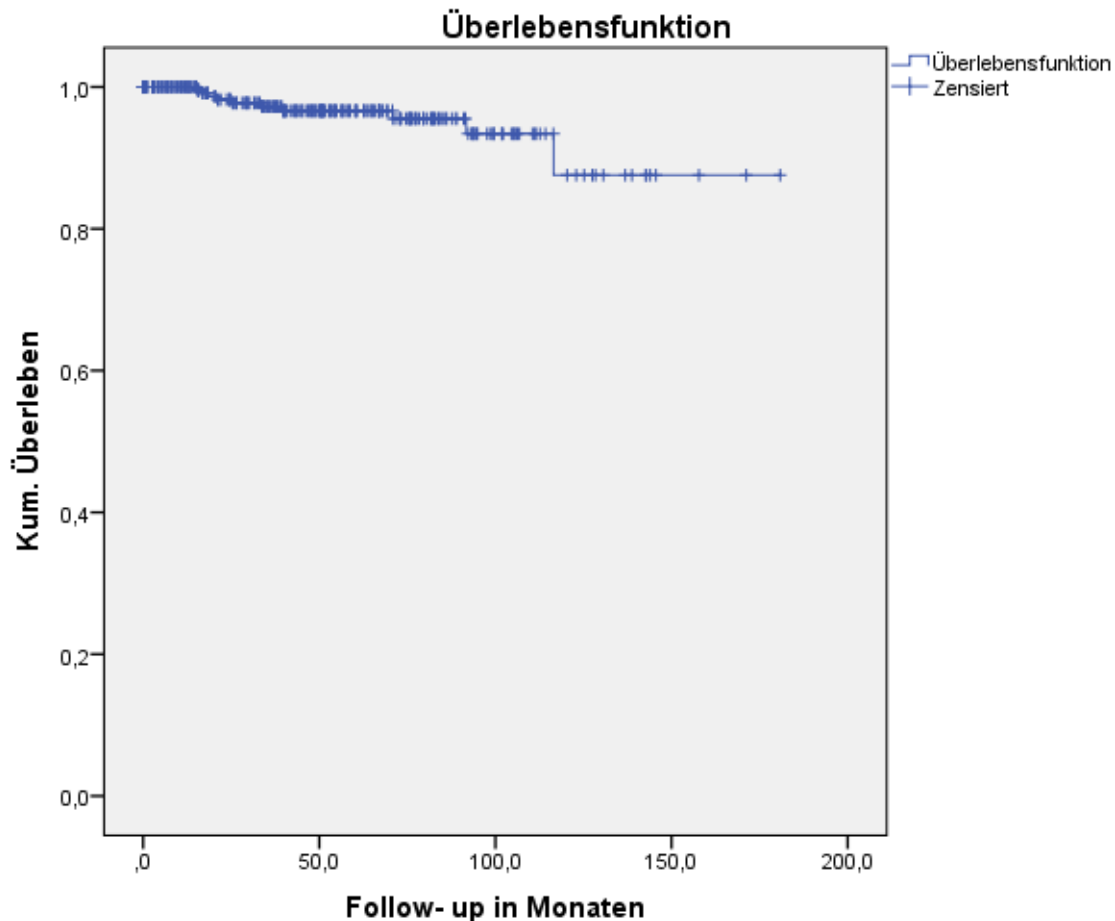


Abbildung 3: Rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 98% (95%CI: 0,96-1,00). Die 10-Jahres-Überlebensrate war identisch, da keine Patientin mehr nach den ersten 5 krankheitsbedingten Todesereignissen verstorben ist. Die Mortalitätsrate nach 5 Jahren lag damit bei 2% (95%CI: 0,018-0,022).

3.2.1 Rezidive und Dysplasien

Insgesamt traten bei 10 Patientinnen Rezidive (3,2%) auf (siehe Tabelle 3). 5 von diesen 10 Frauen verstarben krankheitsbedingt. Die Zeitspanne bis zum Auftreten eines

Ergebnisse

Rezidivs betrug im Median 13 Monate (range 3-108). Das minimale Rezidiv-freie-Überleben nach RVT betrug im Falle einer Patientin nur 2 Monate. Die maximale Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidivs lag bei einer Patientin bei 9 Jahren (108 Monate). Bei keinem der Rezidivfälle zeigte sich eine kombinierte Lymph- und Gefäßinfiltration des Tumors. Bei 15 Patientinnen des Gesamtkollektivs (unterschiedlich zu denen der Tumorrezidive) wurden in der Nachsorge im Median nach 22 Monaten (range 2-58) nach RVT Dysplasie-Rezidive detektiert (CIN 1-CIN 3). Drei von diesen Patientinnen entschlossen sich daher zu einer sekundären Hysterektomie.

Tabelle 3: Patientinnen mit Rezidiv (n=10)

Rezidiv (n)	Rezidiv/*Tod (in Monaten)	Stadium (Ca, Karzinom)	Lokalisation	Therapie
1	4	Adenosquamöses-Ca pT1a2pN0 L0V0G2	Zervix	HE, RCT
2	25/*29	Plattenepithel-Ca pT1b1pN0L0V0G2	Zervix	Rad HE, RCT
3	34	Adeno-Ca pT1b1pN0G2L1V0	Zervix	Rad HE
4	7/*22	Plattenepithel-Ca pT1b1pN0G2L0V0	Zervix/ Korpus	Exenteration, RCT
5	11/*19	Adeno-Ca pT1b1pN0L0V0G2	Beckenwand	Rad HE, RCT
6	3	Adeno-Ca pT1b1pN0L0V0G2	Zervix	HE & Adnexe, RCT
7	40	Plattenepithel-Ca pT1b1pN0G2L1V0	Beckenwand	Rad HE, RCT
8	5/*16	Plattenepithel-Ca pT1a2pN0G3L0V0	Beckenwand	Rad HE, RCT
9	108	Adeno-Ca pT1b1pN0L1V0G1	Zervix	Rad HE, RCT
10	24/*30	Plattenepithel-Ca pT1b1pN0L1V0G3	Zervix und Metastasen	Chemotherapie

3.2.2 FIGO-Stadium

Nach dem Log Rank Test der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier war das Tumorstadium nicht mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert ($P=0,311$) (siehe Abbildung 4). Die Rezidivpatientinnen wiesen die FIGO-Stadien Ib1 (n=8) und Ia2 (n=2) auf. Im Stadium Ia1 trat kein Rezidiv auf.

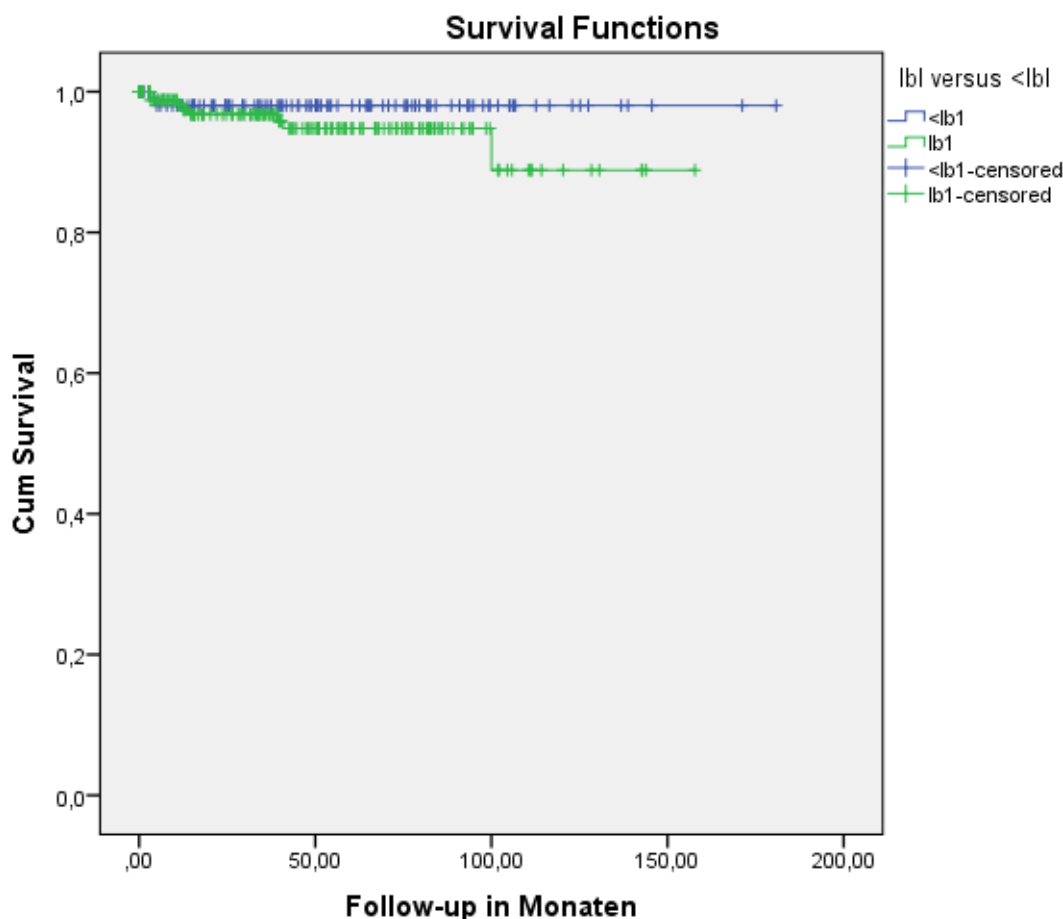


Abbildung 4: Tumorstadium und Auftreten von Rezidiven mit FIGO Ib1 vs. <Ib1.

3.2.3 Adeno- vs. Plattenepithelkarzinom

Im Gesamtkollektiv hatten 70,3% ein Plattenepithel- und 26,8% ein Adenokarzinom. Bei den 10 Rezidiven waren fünf Plattenepithel- und vier Adenokarzinome zu verzeichnen. Die Läsion einer Patientin mit Rezidiv wies histologisch einen adenosquamösen Tumor auf. Die histopathologische Einteilung (Plattenepithel-vs. Adenokarzinom) weist nach

Ergebnisse

Log-Rank-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivwahrscheinlichkeit auf ($P=0,203$).

Der Anteil an diagnostizierten Adenokarzinomen betrug in unserem Kollektiv bis zum Jahr 2010 26,6%. Seit 2010 wurden 33,3% der Tumoren als Adenokarzinome identifiziert. Im Chi-Quadrat-Test zeigt dies eine statistische Tendenz zu mehr Adenokarzinomdiagnosen in den vergangenen drei Jahren ($P=0,085$).

3.2.4 L-Status

Ein positiver L-Status trat bei 50% der Rezidivpatientinnen und bei 27,6% des restlichen Patientinnenkollektivs auf.

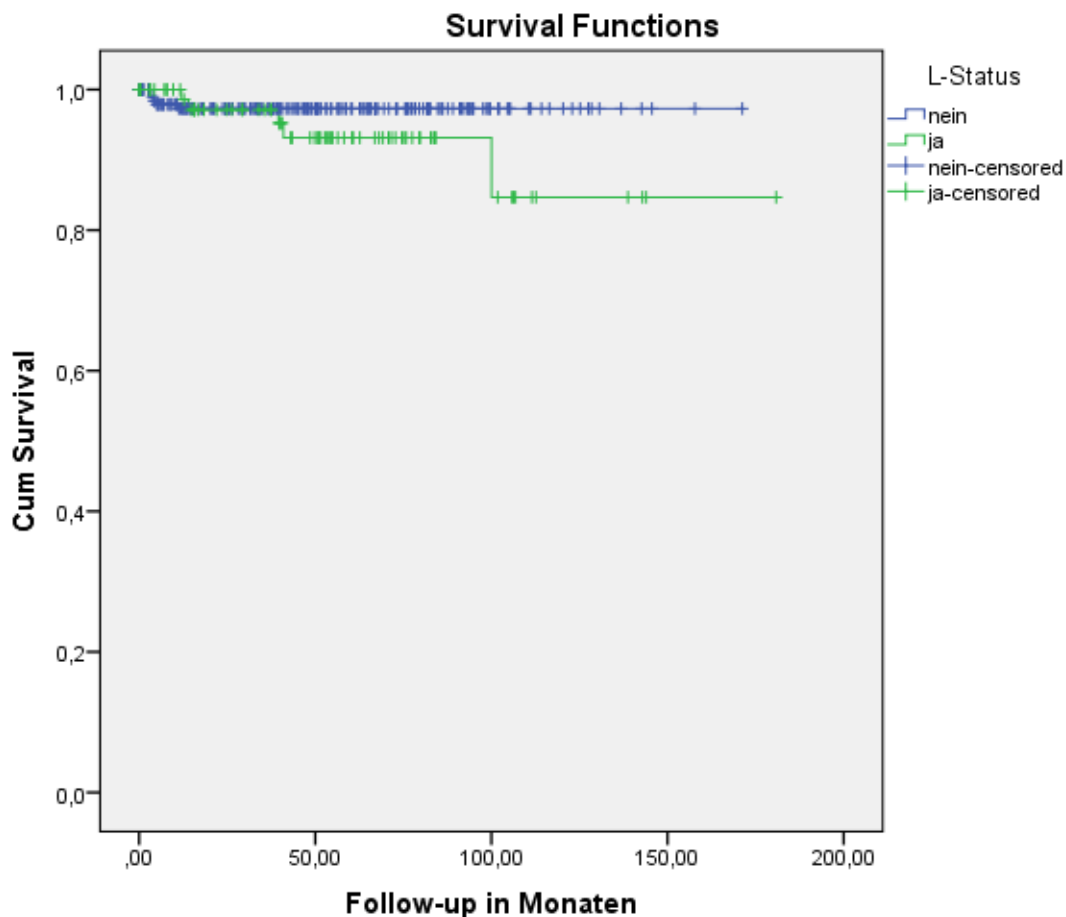


Abbildung 5: L-Status und das Auftreten von Rezidiven.

Ergebnisse

Die Wahrscheinlichkeit nach 5 Jahren ein Rezidiv zu entwickeln war unter den Patientinnen mit positivem L-Status 7% (95% CI 0,01-0,13). Bei den Patientinnen mit negativem L-Status betrug diese Wahrscheinlichkeit 3% (95%CI: 0,01-0,05). Ein positiver L-Status ist nach Log-Rank-Test nicht mit einem vermehrten Auftreten eines Rezidivs assoziiert ($P=0,172$), (siehe Abbildung 5).

3.2.5 V-Status

Kein rezidivierender Tumor zeigte initial einen positiven V-Status. Auch keine der Patientinnen mit einer rezidivierenden Dysplasie wies einen positiven V-Status auf. Im Gesamt-Kollektiv hatten 11 Patientinnen einen positiven V-Status.

3.2.6 G-Status

Es gibt keine statistische Assoziation zwischen der Rezidivrate und dem Tumorigradung ($P=0,956$) (siehe Abbildung 6).

Ergebnisse

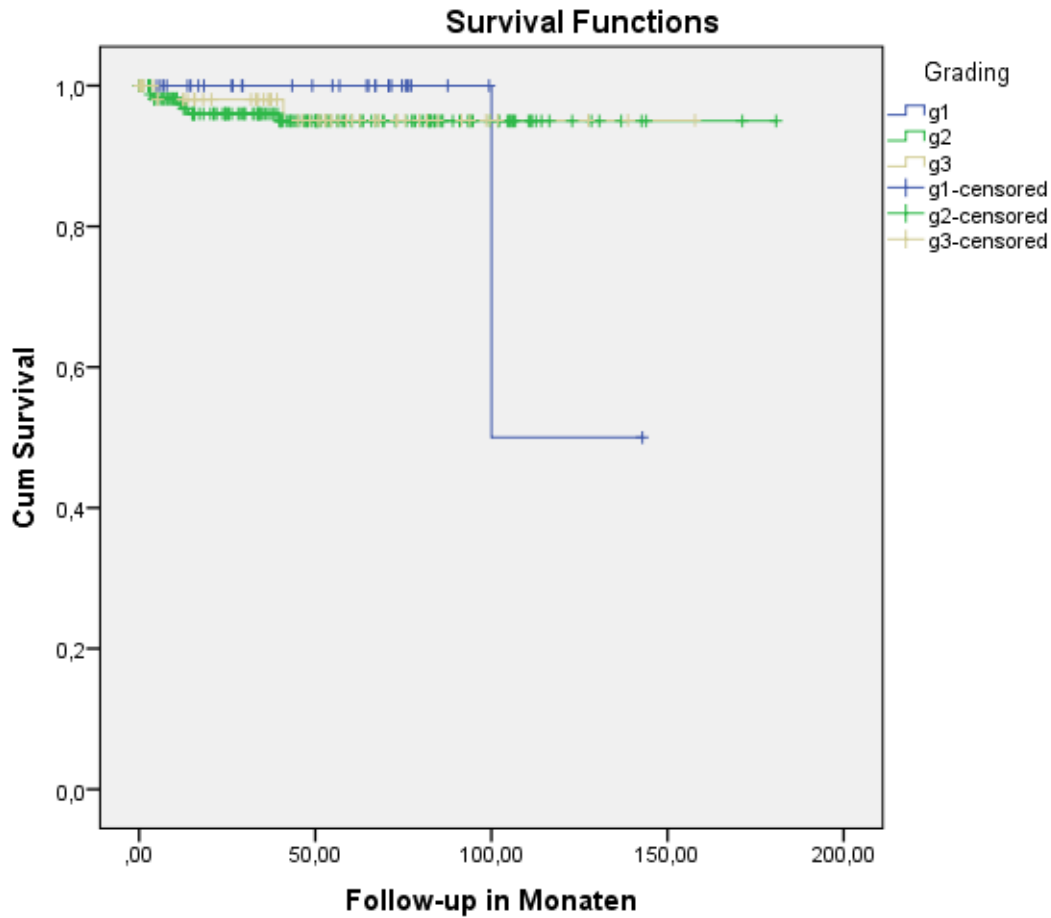


Abbildung 6: G-Status und Auftreten von Rezidiven.

3.2.7 R1-Situation nach Konisation

Eine R1-Situation nach Konisation fand sich bei den Rezidiven in 6 Fällen (60%). Im Restkollektiv fanden sich 101 Patientinnen mit R1 Status nach Konisation, was 34,7% entspricht (siehe Tabelle 4). Nach dem Log-Rank-Test zeigt sich ein gehäuftes Auftreten eines Rezidives nach R1-Status bei Konisation ($P=0,043$), (siehe Abbildung 7).

Ergebnisse

Tabelle 4: R-Situation bei Konisation und FIGO-Stadium

R-Situation nach Konisation		R0	R1	Total
FIGO-Stadium	la1	27	18	45
	la2	42	23	65
	lb1	115	66	181
Total		184	107	291

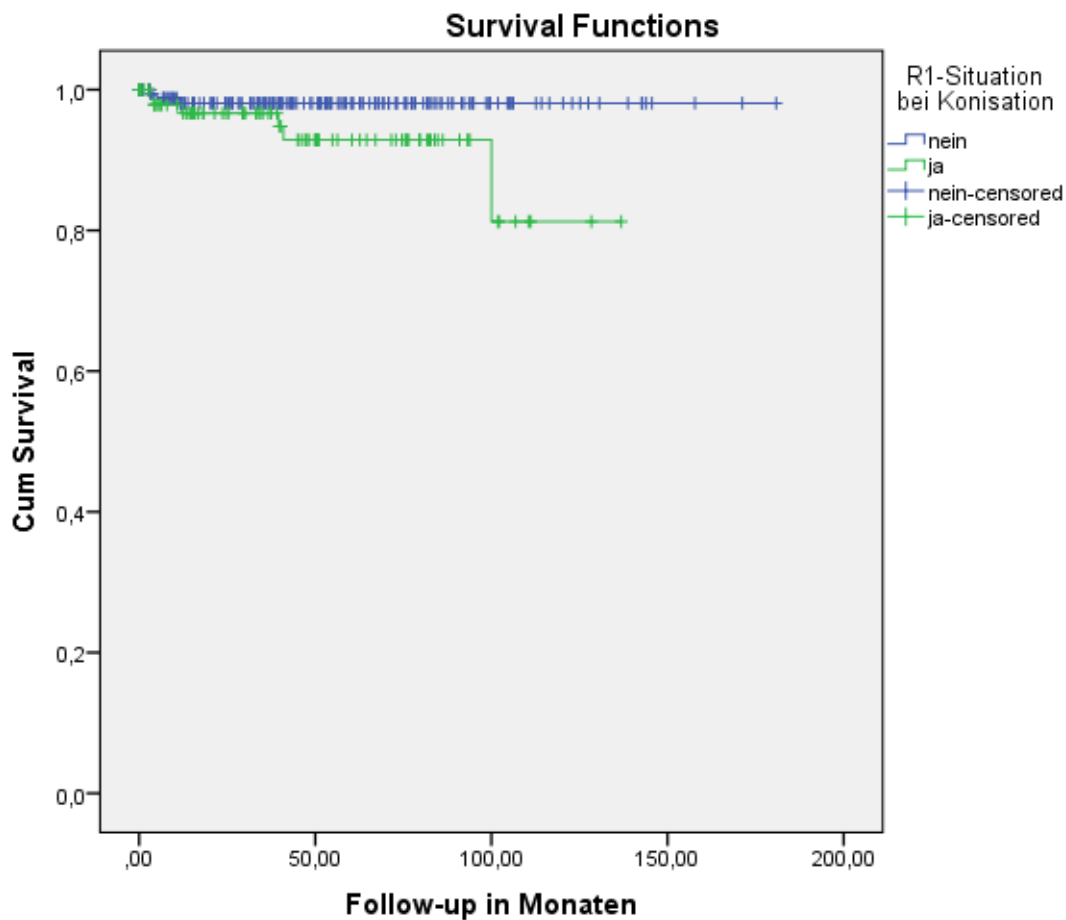


Abbildung 7: R1-Situation bei Konisation und das Auftreten von Rezidiven

3.2.8 Tumorgröße

Die Tumorgröße maß bei allen Patientinnen unter T<2cm bis auf eine Patientin. Bei dieser Patientin (Plattenepithelkarzinom, L0V0G2) entschloss man sich klinisch trotz Tumorstadium FIGO IIa zu einer RVT, da der Tumor ausschließlich von der linken Portio-

Ergebnisse

wand ins obere Scheidengewölbe wuchs und weit im Gesunden reseziert werden konnte. Diese Patientin ist seit OP (48 Monate) rezidivfrei.

3.2.9 Therapieplanänderung

Bei vier Patientinnen wurden intraoperativ entnommene parametranne Lymphknoten, die im Schnellschnitt zunächst als negativ bewertet wurden, in der finalen Pathologie als positiv auf eine Tumorerinfiltration detektiert. Alle vier Patientinnen erhielten daher nachfolgend eine kombinierte Radiochemotherapie. Das rezidivfreie Überleben betrug 1, 6, 12 und 98 Monate. Bei einer Patientin wurde präoperativ extern ein positiver V-Status diagnostiziert, der in der Pathologie der Charité nicht bestätigt werden konnte. Daher erhielt diese Patientin trotzdem eine RVT. In der externen Nachsorge wurde sie dann einer Radiochemotherapie unterzogen und ist nun seit 72 Monaten rezidivfrei.

3.3 Komplikationen und Morbidität

3.3.1 Intraoperative Komplikationen

Folgende Komplikationen traten während der Operation bei 17 Patientinnen (5,5%) auf: 6 Patientinnen hatten eine Blasenverletzung (2,0%) und 3 Patientinnen eine Blutung (1,3%). Eine Gefäßverletzung zeigte sich bei 2 Patientinnen (0,7%). 6 Patientinnen (2,0%) hatten nicht näher bezeichnete Auffälligkeiten während der Operation (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Komplikationen während der Operation

Blasenverletzung	6 (2,0%)
Blutung	3 (1,3%)
Sonstiges	6 (2,0%)

3.3.2 Postoperative Komplikationen

Nach der Operation stellten sich bei 40 Patientinnen (13%) folgende Komplikationen dar: 7 Patientinnen hatten einen Harnwegsinfekt (2,3%), 4 entwickelten Fieber (1,3%) und 3 Patientinnen (1%) hatten eine Nachblutung. 34 Patientinnen hatten nicht näher bezeichnete Komplikationen (11,2%).

3.3.3 Morbidität in der Nachsorge

Bei Befragung im Follow-up stellten sich folgende Morbiditäten im Verlauf heraus, die von den Patientinnen auf die OP zurückgeführt wurden: 49 Patientinnen (16,1%) entwickelten eine Zervixstenose, wobei bei 23 dieser Patientinnen (7,5%) eine einmalige Dilatation zu einer erfolgreichen Aufdehnung führte, während 9 Patientinnen (2,9%) mehrfach dilatiert werden mussten; 7 weitere erhielten einen Zervixstent (2,3%). 48 Patientinnen (15,6%) klagten über Sensibilitätsstörungen der Beine oder des Intimbereiches und 42 Patientinnen (13,6%) beschrieben ein Lymphödem (vornehmlich der Oberschenkel). 40 Patientinnen (13,1%) hatten Blutungsstörungen, 28 (9,1%) Schmerzen, 15 Miktionsprobleme (4,9%), 12 Patientinnen litten an Dyspareunie (3,9%) und 3 an Obstipation (1%), (siehe Tabelle 6). 17 der 48 Frauen (35%) mit Sensibilitätsstörungen hatten ein Lymphödem.

11 der 41 Frauen (27%) mit Blutungsstörungen hatten eine Zervixstenose als Ursache.

Tabelle 6: Morbidität in der Nachsorge

Zervixstenose	49 (16,1%)
Sensibilität	48 (15,6%)
Lymphödem	42 (13,6%)
Blutungsstörungen	41 (13,1%)
Schmerzen	28 (9,1%)
Miktion	15 (4,9%)
Dyspareunie	12 (3,9%)
Obstipation	3 (1%)

3.4 Fertilität

3.4.1 Kinderwunsch

Die folgenden Angaben zum Kinderwunsch beziehen sich alle auf Befragungen nach der RVT.

Insgesamt hatten von 308 Patientinnen 121 (39%) Frauen nach RVT aktuellen Kinderwunsch, 68 (22%) keinen Kinderwunsch und 65 (21%) prospektiven Kinderwunsch. Bei 54 Patientinnen (18%) konnte keine Auskunft über den Kinderwunsch erfahren werden (siehe Tabelle 7). Von den 121 Frauen mit aktuellem Kinderwunsch wurden 91 (75%) Frauen schwanger.

Tabelle 7: Kinderwunsch (n=308)

Kinderwunsch aktuell	121 (39%)
Kein Kinderwunsch	68 (22%)
Kinderwunsch prospektiv	65 (21%)
Keine Angabe	54 (18%)

Sechs der Frauen (5%), die aktuellen Kinderwunsch angaben, nannten als Ursache für bisherigen unerfüllten Kinderwunsch Partnerprobleme im Sinne einer Infertilität des Mannes. Von den 91 Frauen, die nach RVT schwanger wurden, hatten 17 (19%) Frauen weiterhin aktuellen Kinderwunsch und 9 (10%) Frauen prospektiven Kinderwunsch. 44 (48%) Frauen sahen ihren Kinderwunsch nach RVT erfüllt und wollten nicht mehr schwanger werden. Bei 8 (9%) Frauen trat eine erfolgreiche Schwangerschaft ein, dennoch bestand aber weiterhin Kinderwunsch.

3.4.2 Infertilität und Zervixstenosen

Von den 49 Patientinnen mit Zervixstenose hatten 10 Patientinnen nur eine Substenose, 23 Patientinnen wurden mit Erfolg einmal dilatiert, 9 mussten mehrfach dilatiert werden und 7 erhielten eine Stenteinlage. Von den Frauen mit Zervixstenosen hatten 22 aktuellen Kinderwunsch. Hieraus entstanden 25 Schwangerschaften mit 17 erfolgreichen Geburten.

3.4.3 Reproduktionsmedizin

45 Patientinnen gaben an bereits vor der RVT unerfüllten Kinderwunsch gehabt zu haben. 16 von diesen Frauen erhielten vor der RVT eine oder mehrere reproduktionsmedizinische Vorgehensweisen: 11 Patientinnen mit alleiniger Stimulationstherapie, 2 Patientinnen erhielten eine Intrauterininjektion (IUI), eine Patientin eine In-Vitro-Fertilisation (IVF), eine weitere Patientin eine Intracytoplasmatische-Spermieninjektion (ICSI) und eine Patientin neben einer ICSI auch eine Stimulationstherapie nebst Insemination. Nach der RVT unterzogen sich 22 Patientinnen reproduktionsmedizinischer Hilfe, wovon bereits 14 vor der OP unerfüllten Kinderwunsch hatten:

4 Patientinnen erhielten alleinig hormonelle Stimulation, 6 Patientinnen eine ICSI, 5 Patientinnen eine IVF, je 2 Patientinnen erhielten eine Insemination bzw. eine ICSI und eine IVF, eine Patientin erhielt eine ICSI und eine IUI, eine weitere Patientin neben einer IVF zusätzlich eine Stimulation und eine Patientin unterzog sich neben einer ICSI und einer IVF auch einer IUI.

Aus diesen bei 22 Patientinnen durchgeführten reproduktionsmedizinischen Maßnahmen entstanden 11 Schwangerschaften mit 6 gesunden Kindern. 7 Frauen dieser 22 Patientinnen nahmen bereits vor RVT reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch.

3.5 Schwangerschaft und Neonatologie

3.5.1 Schwangerschaftsraten

Von den 308 Patientinnen, die sich einer RVT unterzogen, entstanden insgesamt 125 Schwangerschaften bei 91 Frauen. Es wurden 76 Kinder geboren. 72 Frauen wurden einmalig schwanger, 19 Frauen mehrmals. 41 Kinder (54%) wurden nach der 37. SSW geboren und sind somit Reifegeburten. 35 Kinder waren Frühgeburten (46%): 18 (24%) wurden zwischen der 32. und 36. SSW zur Welt gebracht, 13 (17%) Kinder zwischen der 32. und 28. SSW. 4 (5%) Kinder kamen vor der 28 SSW zur Welt (siehe Abbildung 8), wovon ein Kind aus einer Gemini-Schwangerschaft stammte, wobei der Geschwister-Zwilling kurz nach der Sectio verstarb. Der Anteil der Frühgeburten lag in unserem Kollektiv damit bei 46 % (35/76).

Ergebnisse

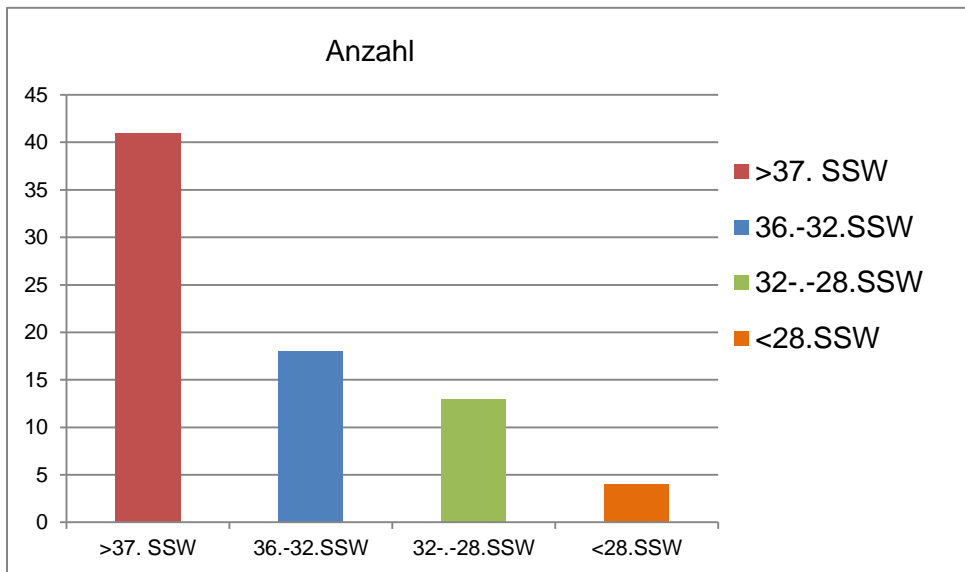


Abbildung 8. Neugeborenenalter in SSW.

3.5.2 Abortraten

Es traten 22 Ersttrimesteraborte (17,6 %) und 6 Zweittrimesteraborte (4,8%) auf (siehe Abbildung 9). Außerdem kam es zu 2 Extrauterin graviditäten (EUG) (1,6%). Vier Patientinnen entschlossen sich zu einer Interruptio (3,2%), zwei von diesen per Sectio parva. Weiterhin bestanden zum Zeitpunkt der Analyse 4 Schwangerschaften.

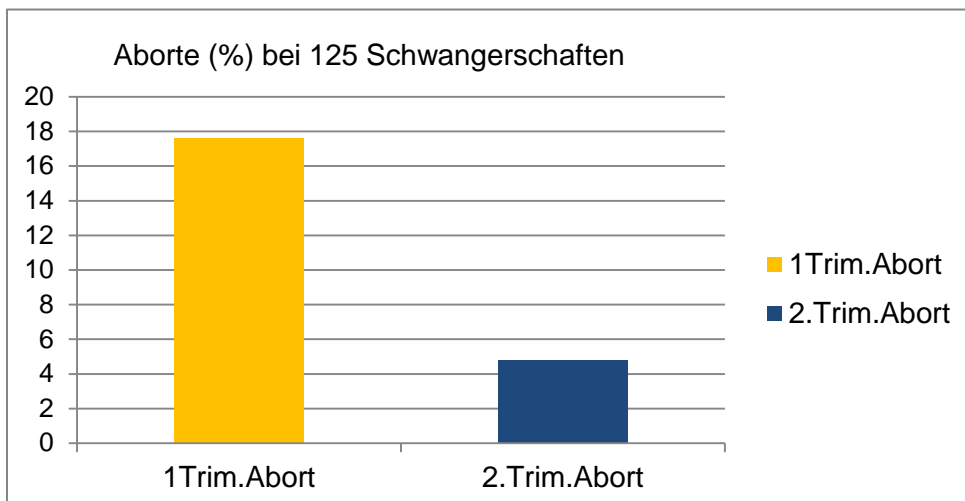


Abbildung 9. Erst- und Zweittrimesteraborte in Prozent (%).

3.5.3 Schwangerschaften vor OP

Vor der RVT wurden 61 (20%) Frauen einmalig und 11 (3,6%) Frauen mehr als ein Mal schwanger. Darunter traten 4 Aborte auf und 5 Mal wurde eine Interruptio vorgenommen. 4 Frauen hatten eine unauffällige Schwangerschaft und zusätzlich 1 (n=2) bzw. 2(n=2) Aborte. Eine Frau hatte eine unauffällige Schwangerschaft und eine Extrauterinringravidität. Eine Frau hatte eine Eileiter-Schwangerschaft und eine weitere Frau hatte bei zwei Schwangerschaften einen Abort und eine Eileiter-Schwangerschaft vor RVT.

3.5.4 Daten zu den Neugeborenen

Von den 76 Patientinnen mit erfolgreichen Schwangerschaften konnten im Follow-up 59 (78%) erreicht und die neonatologischen Daten erfragt und erfasst werden. 17 Frauen konnten nicht erreicht werden und somit liegen für die Kinder dieser Frauen keine neonatologischen Daten vor. Das mittlere Alter der Mutter bei Geburt der Kinder lag bei 33 Jahren (range 26-42) (n=59), (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Allgemeine Daten zu Schwangerschaft und Geburt nach RVT

Alter der Mutter bei Geburt	33 (26-42)
Kinderwunsch	121/308 (39%)
Schwangere	91 (75%)
Anzahl Schwangerschaften	125
Neugeborene	76 (61%)
Weiblich	31 (52,5%)

21 Neugeborene (36%) kamen per Not-Sektio zur Welt, 38 (64%) durch einen geplanten Kaiserschnitt. Bei 23 der 59 Schwangerschaften (39%) kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung (VBS). 65% der Frühgeburten traten aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs auf. Bei 17 (29%) Schwangerschaften kam es zu vorzeitigen Wehen.

Ergebnisse

Tabelle 9: Daten zu 59 der 76 Neugeborenen (78%) nach RVT

VBS	23 (39%)
Vorzeitige Wehen	17 (29%)
Körpergewicht (g)	2710 (600-4100)
Kopfumfang (cm)	33 (20-36)
Körperlänge (cm)	46 (29-54)
Apgar Wert 1min.	9 (2-10)
Apgar Wert 5min.	9 (4-10)
Apgar Wert 10min.	10 (5-10)
Nabel pH	7,33 (7,0-7,45)
Amnioninfektionssyndrom	9 (15%)
Antibiotika	21 (36%)
O2 Bedarf	20 (34%)
Dauer O2 Bedarf (Tage)	9 (0-128)

31 der 59 Geburten waren Mädchen (52,5%), 28 Neugeborene waren Jungen (47,5%). Das Körpergewicht der Neugeborenen betrug im Median 2710 Gramm (range 600-4100). Der Kopf eines Neugeborenen hatte im Median einen Umfang von 33 cm (20-36). Die Körperlänge betrug im Median 48cm (29-54). Die Apgar-Werte nach 1 und 5 Minuten lagen im Median bei 9, während der Apgar-Wert nach 10. Minuten im Median bei 10 lag (range 5-10), (siehe Tabelle 9).

Bei 9 Patientinnen entwickelte sich ein Amnioninfektionssyndrom, wobei bei 5 von diesen histologisch eine Chorionamnionitis nachgewiesen werden konnte.

Die Ergebnisse wurden mit den Daten eines Kontrollkollektivs verglichen. Im Vergleichskollektiv waren 52% der Neugeborenen männlich und 48% weiblich. Das mittlere Alter der Mutter bei Geburt war 33 Jahre. Das mediane Gestationsalter der Kontrollgruppe bei Geburt lag bei 36,4 Wochen (range 24-39). Das Gestationsalter der Neugeborenen nach RVT lag bei 36,7 Wochen (range 24-39). Das mediane Gewicht bei Geburt der Kontrollgruppe lag bei 2340 g (range 550-3620), (siehe Tabelle 10). Hierbei zeigte sich, dass die Neugeborenen nach RVT statistisch signifikant schwerer waren als die Neugeborenen der Vergleichsgruppe ($P=0,003$).

Ergebnisse

Tabelle 10: Daten der Neugeborenen-Kontrollgruppe

Körpergewicht (g)	2340 (550-3620)
Kopfumfang (cm)	32 (21-36)
Körperlänge (cm)	47 (29-55)

Der Vergleich des Kopfumfangs zwischen den beiden Gruppen zeigte anhand des Chi-Quadrat-Tests ebenfalls signifikant höhere Werte bei der RVT-Gruppe ($P=0,034$). Die Körperlänge der Neugeborenen der Kontrollgruppe betrug im Median 47cm (range 29-55), was keinen statistisch signifikanten Unterschied zur RVT-Gruppe ergab ($P=0,142$).

4. Diskussion

4.1 Onkologisches Ergebnis nach RVT

Das Konzept der fertilitätserhaltenden Operation bei Patientinnen mit Zervixkarzinom besteht seit Mitte der 90er Jahre. Nach der Erstbeschreibung der radikalen vaginalen Trachelektomie durch Daniel Dargent wurde diese Operationsmethode zu einer onkologisch sicheren Methode weiterentwickelt. Dennoch werden etwa 9/10 der Frauen unter 40 Jahren mit einem Zervixkarzinom des Stadiums I einer radikalen Hysterektomie zugeführt, obwohl diese Frauen die Einschlusskriterien einer RVT erfüllen würden (26). Hauptziel dieser Studie war es anhand einer großen unizentrischen Kohorte (n=308) zu untersuchen, ob das Vorgehen der radikalen vaginalen Trachelektomie onkologisch ebenso sicher ist wie die bisher hauptsächlich angewandte Hysterektomie. Hierzu betrachteten wir die mittlere Überlebenszeit, die mittlere rezidivfreie Zeit, die Rezidiv- und Mortalitätsraten sowie das krankheitsspezifische 5-Jahres Überleben.

Die mittlere Überlebenszeit betrug mit 95% Confidence Interval (CI) 177 Monate (95%CI: 174-180).

Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug mit 95 % CI 169 Monate (CI: 160-178). Nach 70 Monaten Beobachtungszeit (n=87) war die Wahrscheinlichkeit rezidivfrei zu sein 97% (95% CI: 0,95-1,00). Die Rezidivrate lag nach 5 Jahren bei 3% (95%CI: 0,028-0,032).

Die krankheitsspezifischen 5-Jahres Überlebensraten bei Diaz et al. waren für die RVT 92% und die HE 91% (29). Die 5-Jahres-Überlebensrate in unserem Kollektiv lag bei 98% (95%CI: 0,96-1,00). Die 10-Jahres-Überlebensrate ist identisch, da alle dokumentierten Todesfälle innerhalb der ersten 5 Jahre nach RVT auftraten. Die Mortalitätsrate nach 5 Jahren lag damit bei 2% (95%CI: 0,018-0,022). Diaz et al. beschrieben in ihrer Studie ein ähnliches rezidivfreies 5- Jahres Überleben von 96 %. Unsere Mortalitäts- und Rezidivraten sind ebenfalls vergleichbar mit den Ergebnissen anderer bisheriger Studien zur RVT und HE (32;34;41;48;49). Diese Studien fanden im Vergleich mit historischen Daten zu Rezidivraten nach Hysterektomie bzw. nach RVT keinen signifikanten Unterschied (43). Bei Beiner et al. wiesen 5,1% der Patientinnen Rezidive nach RVT auf, 3,1 % verstarben am Zervixkarzinom. Hierzu sollte vermerkt werden, dass Beiner et al. in ihre Betrachtungen auch die Patientinnen mit einbeziehen, die adjuvante Chemotherapien erhalten haben (43). Im Rahmen unserer Studie wurden 14 Patientinnen aufgrund von initial zu großen Tumoren und folglich neoadjuvanter Chemotherapie aus-

geschlossen. Zu ähnlichen Daten kamen Ribeiro-Cubal et al. mit Rezidivraten bei 849 Frauen nach RVT von 3,9% und einer Mortalitätsrate von 3,1% (33).

Auf Grundlage dessen, dass die bisherige Studienlage die RVT als onkologisch ebenbürtig zum Goldstandard der Hysterektomien ansieht, ist es nicht nötig nach Abschluss der Familienplanung eine Hysterektomie durchzuführen (34). Dies kann durch unsere Daten bestätigt werden. Shepherd et al. untersuchten die Rezidivraten bei 123 Patientinnen, die präoperativ die Einschlusskriterien für eine RVT erfüllten. Bei 11 Patientinnen entschloss man sich intraoperativ aus verschiedenen Gründen (positive Lymphknoten oder zu geringe Absetzungsrän der) gegen eine RVT. Im Vergleich war die Rezidivrate der 11 Patientinnen mit RVT-Abbruch höher (18,2%) als bei den Frauen, die eine RVT erhielten (2,7%) (34). Trotz der überzeugenden Datenlage bestehen große Ängste bei vielen Patientinnen vor einem Rezidiv nach RVT. Daher entscheiden sich einige Patientinnen nach erfolgter RVT für eine nachfolgende HE. Die Überlebensraten der RVT verglichen mit der HE sind gleichwertig oder besser, was die Entscheidung für eine HE nach RVT nur aus persönlichen Gründen, nicht aber aus onkologischer Sicht erklärt.

Grundsätzlich sollte die RVT in der Therapie des Zervixkarzinoms eine breitere Anwendung finden, was beispielsweise durch eine verbesserte, bundesweite Aufklärung in gynäkologischen Praxen erzielt werden könnte. So könnte und sollte man vielen betroffenen, jungen Frauen die Möglichkeit der RVT als fertilitätserhaltende Methode anbieten. Die Vorbehalte der behandelnden Ärzte, Patientinnen einer RVT nicht zuzuführen, sind zum einen die fehlenden Langzeitergebnisse, zum anderen die technische Komplexität der Operationsmethode. Derzeit wird eine Studie zur Trachelektomie konzipiert, die eine Randomisierung (RVT versus Konisation) abbilden soll. Mit der Durchführung derartiger Studien in der Zukunft könnte die RVT weiter ins Bewusstsein der behandelnden Ärzte gerückt, die Datenlage zur RVT verbessert, sowie die Indikationsstellung zur RVT präzisiert werden.

4.1.1 Rezidivlokalisationen

In unserem Kollektiv traten 10 Rezidive (3,2%) auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 13 Monate. Ein Rezidiv entstand 108 Monate nach der RVT Ope-

ration. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass es sich nicht um ein Rezidiv, sondern um einen neu aufgetretenen Tumor handelt. Diese Vermutung würde die Annahme einer möglichen Prädisposition für die Entwicklung von Zervixkarzinomen unterstützen. Außerdem ließ sich jene Patientin erst nach Auftreten des Rezidivs gegen HPV impfen. Fünf Rezidive befanden sich ausschließlich an der Zervix. Ein Rezidiv trat an Zervix und Korpus auf, während ein weiteres Rezidiv neben einem Lokalbefund an der Zervix eine Fernmetastasierung der Leber aufwies. Drei Rezidive fanden sich an der Beckenwand. Folglich weisen die Rezidivpatientinnen unserer Studie den Großteil der Rezidivlokalisationen an der Zervix auf, während sich bei Plante et al. 50% der Rezidive parametrial und im Bereich der kleinen Beckenwand zeigten (32). Bemerkenswerterweise trat in dieser Studie kein Rezidiv im verbleibenden Zervix oder dem Uterus auf.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Beiner et al., wobei 40 % der Rezidive parametrial oder in der Wand des kleinen Beckens, jedoch nicht an der Restzervix selbst auftraten (43). Zwei andere Arbeitsgruppen berichteten ebenfalls überwiegend über Rezidive an der Zervix (34;52), was wiederum im Einklang mit unseren Ergebnissen steht.

4.1.2 FIGO-Stadium

Im Gesamtkollektiv wiesen 62,3% der Patientinnen ein FIGO-Stadium Ib1 auf, 21,8% Ia2 und 15,6% Ia1. Diese prozentualen Verteilungen decken sich mit den Ergebnissen des Reviews von Beiner et al. mit n=548 Patientinnen (43). Auffallend ist, dass keines der Rezidive aus unserer Studie einen Ia1 Status aufwies. Obwohl im gesamten Kollektiv nur 3 Frauen einen adenosquamösen Tumor aufwiesen, rezidierte bei einer dieser Patientinnen das Karzinom. Nach dem Log-Rank-Test gibt es kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufgrund des FIGO-Stadiums ($P=0,311$). Der hohe Anteil an Karzinomen des FIGO-Stadiums Ib1 an der Rezidiven (80%) ist somit eher auf die Verteilung der FIGO-Stadien im Gesamtkollektiv zurückzuführen.

4.1.3 Tumorhistologie

Die Häufigkeitsverteilungen von Plattenepithelkarzinomen (70,3%) und Adenokarzinomen (26,8%) in unserem Gesamtkollektiv entsprachen den Angaben aus der Literatur (34;43). Im Review von Beiner et al. waren 64% der Tumorerkrankungen Plattenepithelkarzi-

nome und 34% Adenokarzinome, wobei in dieser Studie die adenosquamösen Tumoren zu den Adenokarzinomen gezählt wurden (43). Bei den Karzinomen von 123 Patientinnen in einer Studie von Shepherd et al. wiesen 67,5% Plattenepithelkarzinome, 26,8% Adenokarzinome und 2,4% adenosquamöse Differenzierungen auf. Laut Literatur gehen Adenokarzinome nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv einher. Adenokarzinome weisen nach unseren Ergebnissen keine statistisch signifikante Assoziation mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit auf ($P=0,203$). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (29;43). Dennoch sollte dieser Sachverhalt im Rahmen noch größerer Kollektive weiter betrachtet werden.

In einigen Studien wurde ein vermehrtes Auftreten von Adenokarzinomen in den letzten Jahren beschrieben (7;32), was in unserem Kollektiv bestätigt werden konnte. Der Anteil an diagnostizierten Adenokarzinomen betrug in unserem Kollektiv bis zum Jahr 2010 26,6%. In den vergangenen Jahren seit 2010 wurden 33,3% der Tumoren als Adenokarzinome identifiziert. Es besteht eine statistische Tendenz zu mehr Adenokarzinomdiagnosen in den vergangenen drei Jahren ($P=0,085$). Einige Autoren vermuten, dass der PAP-Test Adenokarzinome nicht gleich effektiv detektiert wie Plattenepithelkarzinome (32;42). Diese Entwicklung sollte ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden.

4.1.4 L-Status

Ein positiver L-Status lag bei 5 der 10 Rezidive (50%) vor und bei 80 Patientinnen (26,4%) ohne Rezidiv. Jedoch ist ein positiver L-Status statistisch nicht signifikant mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden ($P=0,329$). Es scheint folglich gerechtfertigt eine Lymphgefäßinfiltration durch Tumorzellen bei den Einschlusskriterien für eine RVT zu tolerieren.

4.1.5 V-Status

Wie eingangs beschrieben, gilt ein positiver V-Status als Ausschlusskriterium für eine RVT. Trotzdem lag bei 11 Patientinnen (4%) unseres Kollektivs ein V1-Status vor. Zehn dieser Patientinnen wurden vor 2004 operiert. Zu diesem Zeitpunkt war noch nicht gänzlich geklärt inwieweit der V1-Status ein unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv

ist. Der Tumor einer Patientin, die 2007 per RVT operiert wurde, wies extern einen V1-Status auf. Da dieses Ergebnis an der Charité jedoch nicht bestätigt werden konnte, wurde die Patientin einer RVT zugeführt. Die Tumore aller Patientinnen unseres Kollektivs, die nach 2004 operiert wurden, hatten bis auf diese Ausnahme einen negativen V-Status. Keiner der Rezidivtumore wies diesen Status auf. Wie Dargent et al. zeigen konnten, besteht eine statistisch signifikante Erhöhung der Rezidivwahrscheinlichkeit für positiven V-Status ($P=0,07$) (40). Eine Gefäßbeteiligung in der pathologischen Untersuchung des Biopates, Konisations- oder Trachelektomie- Resektats sollte weiterhin als Ausschluss- bzw. Abbruchkriterium gelten.

4.1.6 G-Status

Der G-Status verteilte sich in unserem Kollektiv mit knapp zwei Dritteln auf G2 (60,1%), 19% hatten einen G3-Status und 12,1 % einen G1-Status. Es gibt keine statistische Assoziation zwischen der Rezidivrate und dem Tumorgrading ($P=0,956$). Dieser Zusammenhang wurde noch nie anhand eines so großen Kollektivs untersucht. Hieraus lässt sich schließen, dass die Einschlusskriterien zur RVT bezüglich des Gradings richtig gewählt sind.

4.1.7 R1-Status nach Konisation

Eine R1-Situation nach Konisation fand sich bei 6 der Rezidivpatientinnen (66,3%). Im Gesamtkollektiv fanden sich 101 Patientinnen mit R1-Status nach Konisation (34%). Es zeigt sich dabei ein statistisch signifikant gehäuftes Rezidivaufreten bei R1-Status nach Konisation ($P=0,043$) im Vergleich zu R0-Status.

Dieser Zusammenhang scheint logisch, da größere Tumore tendenziell rezidivieren und bei Konisation eher als R1-Status auffallen. R1-Status nach Konisation zeigt bei allen FIGO-Stadien (Ia1, Ia2, Ib1) ähnliche prozentuale Häufigkeiten (40%, 35%, 36%). Dennoch gibt es unter den Rezidiven, wie oben beschrieben, keinen Tumor mit einem FIGO Stadium Ia1. 8 der Rezidive zeigten Ib1 Status und 2 Ia2. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich eher an der Häufigkeits-Verteilung der FIGO-Stadien über das gesamte Kollektiv bei den Tumorstadien Ia1, Ia2 und Ib1 mit einer Häufigkeit von je 15,5%, 21,8% und 62,3%. Obwohl wie oben erwähnt ein höheres FIGO-Stadium nicht mit einer

höheren Rezidivrate einhergeht, könnte dieses Ergebnis ein Hinweis darauf sein, dass es angeraten wäre, Patientinnen, die initial einen R1-Status nach Konisation aufweisen, einer radikaleren Therapie als der RVT zuzuführen.

4.1.8 Tumorgröße

Die Tumorgröße ist der größte Risikofaktor für ein Rezidiv. Plante et al. und Dargent et al. zeigten, dass die Rezidivrate bei Patientinnen mit Läsionen >2cm und einer Tumoringvasion >10mm signifikant höher war mit jeweils ($P=0,03$) und ($P=0,002$) (32; 40). Die Auswahlkriterien waren daher bei uns sehr eng gefasst. Das Patientinnenkollektiv unserer Studie wurde nach strengen Richtlinien bis auf eine Ausnahme (Wachstum im oberen Scheidendrittel mit Exzision im Gesunden leicht möglich) ausschließlich mit Tumoren <2cm zur Trachelektomie zugelassen.

4.1.9 Therapieplanänderung

Patientinnen, die sich für eine RVT entschieden haben, sind nach dem Eingriff oft nicht bereit trotz medizinischer Indikation eine radikalere Operationsmethode zuzulassen. Bei 4 Patientinnen zeigten sich im finalen Pathologie-Befund eine Infiltration der Lymphknoten. Alle vier Patientinnen mit infiltrierten Lymphknoten sind noch am Leben. Alle entschieden sich gegen eine Hysterektomie. Es scheint, dass bei diesen Patientinnen der einmal gefasste Entschluss eine fertilitätserhaltende OP durchführen zu lassen trotz ärztlichem Rat hin zu einer radikaleren Operationsmethode nicht leicht aufzugeben ist. Bei einer Patientin mit extern diagnostizierten infiltrierten Blutgefäßen (V1-Status) konnte dieser Status an der Charité nicht bestätigt werden. Die Patientin ist seit 72 Monaten rezidivfrei.

4.2 Fertilität

4.2.1 Kinderwunsch

Der Fertilitätserhalt ist der zentrale Gedanke der RVT. Frauen, die durch die Therapie von gynäkologischen Tumoren infertil werden, leiden häufig an Depressionen und se-

Diskussion

xueller Dysfunktion (28;61;62). Eine zentrale Fragestellung dieser Doktorarbeit war, ob die Fertilitätsraten nach RVT mit denen der Allgemeinbevölkerung vergleichbar sind und falls nicht, was die Gründe hierfür sein könnten.

Prinzipiell gehört der Kinderwunsch zu den Einschlusskriterien für eine RVT. Dabei bleibt offen, ob der Kinderwunsch direkt nach OP oder erst prospektiv erfüllt werden soll.

Viele Frauen wollen in den ersten Jahren nach RVT nicht schwanger werden. Hierfür gibt es viele Gründe, unter anderem die Angst vor einem Rezidiv. Zudem muss nach der RVT unter gynäkologischer Kontrolle die Wundheilung abgewartet werden. Viele Autoren empfehlen sogar nach der RVT 6-12 Monate vor dem Versuch einer Konzeption zu warten. Zum einen, damit die Heilung problemlos verlaufen kann, zum anderen, da sich der Großteil der Rezidive in dieser Zeit entwickelt (59). Des Weiteren stellt die Diagnose Zervixkrebs eine schwer belastende Realität für bestehende Beziehungen dar und der Wunsch nach einem Kind ist nach dem operativen Eingriff meist hintangestellt.

Von 308 Frauen nach RVT hatten in unserem Kollektiv 121 (39%) aktuellen Kinderwunsch. Von diesen 121 Frauen entbanden 91 Frauen insgesamt 125 Schwangerschaften. Das entspricht einer Schwangerschaftsrate von 75% Prozent (91/121). Vor der Operation wurden 72 Frauen schwanger: 38 Schwangerschaften mit einmaliger und 11 mit mehr als einer erfolgreichen Geburt. In der Normalbevölkerung werden 85,4% der Frauen in 12 Monaten schwanger, wenn sie versuchen schwanger zu werden (7). Die Fertilitätsrate war also in unserem Kollektiv nur marginal gemindert, wobei bei unseren Berechnungen nicht auf die erfolgreiche Konzeption innerhalb eines Jahres, sondern generell auf die Zeit nach der RVT Bezug genommen wurde. Andere Studiengruppen kamen zu Infertilitätsraten von 25-30% (56;57). In unserem Kollektiv hatten 65 (21%) Frauen nach der RVT prospektiven Kinderwunsch. Bei gut einem Fünftel sind zunächst die Verarbeitung der Krankheit oder aber nicht passende Lebensumstände vorrangig. Zentraler Grund aber ist die psychologische Belastung mit Rezidivängsten nach einer onkologischen Diagnose (49), die Frauen häufig nach OP zunächst keine Verwirklichung ihres Kinderwunsches anstreben lässt. Nicht zuletzt treten sexuelle Funktionsstörungen und Dyspareunie auf (58). In unserem Kollektiv klagten 12 (3,9%) Frauen über Dyspareunie seit der RVT.

Die meisten Arbeitsgruppen rechnen bisher mit absoluten Zahlen der Schwangerschaften nach RVT und beachten dabei nicht diejenigen Frauen, die nicht schwanger werden wollen (34). Bei sechs Frauen mit aktuellem Kinderwunsch, der sich bisher nicht

erfüllt hat, wurden Partnerprobleme im Sinne einer Infertilität des Mannes angegeben. Diese Fälle von unerfülltem Kinderwunsch sind also nicht auf die RVT zurückzuführen. Zudem muss differenziert werden, bei wie vielen Frauen bereits vor der RVT Fertilitätsprobleme vorlagen und ob Partnerprobleme im Sinne einer Fertilitätsstörung beim Mann vorbestanden (27). Für die zukünftige Vergleichbarkeit von Studien zur Fertilität ist es unverzichtbar, dass man ausschließlich die Frauen in die Berechnung der Fertilität mit einbezieht, die tatsächlich schwanger werden wollen und nicht das gesamte Kollektiv. Nach wie vor wird der Großteil der Frauen mit Zervixkarzinom mit einer Hysterektomie therapiert, was eine nachfolgende Schwangerschaft unmöglich macht. Die RVT ist eine Operationsmethode zur Fertilitätserhaltung und hat einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität, während Infertilität als Folge einer Krebserkrankung einen gegenteiligen Effekt zeigt (27;39). Um mehr jungen Patientinnen die Möglichkeit dieser fertilitätserhaltenden Therapie zumindest zur Wahl zu stellen, sollte diese Operationsmethode vermehrt auch außerhalb von spezialisierten Zentren publik gemacht werden.

4.2.2 Zervixstenosen

Etwa 15 % der Patientinnen entwickelten eine Zervixstenose nach RVT (56). Zervixstenosen als Grund für erhöhte Infertilität konnten in unserer Studie nicht bestätigt werden. Beim hier vorgestellten Kollektiv hatten von den 49 (16,1%) Patientinnen mit Zervixstenose 10 Patientinnen nur eine Substenose, während 23 Patientinnen sich mit Erfolg einmalig einer Zervix-Dilatation unterzogen, 9 Patientinnen mussten mehrfach dilatiert werden und 7 Patientinnen erhielten eine Stenteinlage. Bei der Interpretation der Beeinflussung der Fertilität durch Zervixstenosen gilt es wieder zu beachten, wie viele Frauen mit Zervixstenose überhaupt schwanger werden wollten. In unserem Kollektiv hatten 22 der 49 Frauen mit Zervixstenosen Kinderwunsch. Hieraus entstanden 25 Schwangerschaften mit 17 (69%) erfolgreichen Geburten. Das liegt zwar knapp unter der Fertilitätsrate des gesamten Kollektivs. Jedoch ist bei 25 Schwangerschaften von 22 Frauen die Bedeutsamkeit der Infertilität durch Zervixstenosen im Sinne einer blockierten Spermienpassage zu hinterfragen. Plante et al. berichten von 7 Patientinnen mit Infertilität, von denen drei zervikale Ursachen hatten. Zwei von diesen wurden nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen (IVF und IUI), sowie die dritte Patientin spontan schwanger (57). Wir konnten somit zeigen, dass die in der Literatur häufig angebrachte

Infertilitätserklärung durch Zervixstenosen nach RVT in unserem Kollektiv nicht zu bestätigen ist. Verschiedene Arbeitsgruppen bringen unterschiedliche Erklärungen für eine erhöhte Infertilität an wie z.B. vermindertes Zervixsekret, subklinische Salpingitiden und Adhäsionen (27;33;43;56;57). Dies sind mögliche Erklärungen für die gering verminderte Fertilitätsrate in unserem Kollektiv.

4.2.3 Reproduktionsmedizin

Bereits vor der OP bestand bei 14 der 22 Patientinnen (64%), die nach der OP reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch nahmen, unerfüllter Kinderwunsch. Insgesamt gaben 45 Patientinnen an vor der RVT bereits unerfüllten Kinderwunsch gehabt zu haben. 16 Patientinnen hatten eine oder mehrere reproduktionsmedizinische Therapien bereits präoperativ erhalten.

Nach der RVT unterzogen sich 22 Patientinnen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen, woraus 11 Schwangerschaften entstanden und 6 gesunde Kinder geboren wurden. 7 dieser 22 Patientinnen nahmen bereits vor OP reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch. Bei diesen wurde folglich bereits vor RVT eine Infertilitätsdiagnose gestellt. Bernardini et al. berichteten nach RVT von 18 erfolgreichen Schwangerschaften von 39 Frauen, die versuchten schwanger zu werden. 6 von Ihnen (33%) nahmen dabei Reproduktionsmedizin in Anspruch (63). Assistierte Reproduktionstechniken finden heutzutage eine breite Anwendung und viele Frauen haben vor der RVT nie versucht schwanger zu werden, so dass es unmöglich erscheint die Fertilität vor OP richtig abzuschätzen (33;49). Unsere Studie zeigt, dass viele Frauen, die nach der RVT Fertilitätsprobleme haben, diese bereits vor der Operation hatten.

4.3 Schwangerschaft und Neonatologie

4.3.1 Schwangerschaft

Wenn junge Patientinnen, die gerade ihre Krebserkrankung überstanden haben, Familien gründen wollen und sich mit diesem Bedürfnis an Ihren betreuenden Arzt wenden, benötigen deren Gynäkologen klare Informationen zu Schwangerschaftsdaten nach RVT (26). In unserem Kollektiv wollten von 308 Frauen 121 nach der RVT schwanger

Diskussion

werden, das entspricht 39% vom Gesamtkollektiv. Das mittlere Alter der Mütter bei Geburt war 33 Jahre. Das durchschnittliche Alter in anderen Studien und Reviews ist etwas niedriger (29;43).

91 Frauen hatten insgesamt 125 Schwangerschaften mit 76 Lebendgeburten. Davon waren 41 Reifegeburten (54%) und 35 Frühgeburten (46%). Beiner et al. stellten in einem Review in 38% der Schwangerschaften nach RVT Reifegeburten fest (43). Die Schwangerschaftsraten anderer Studiengruppen variieren von 41-79% (43). In einem Review von Ribeiro Cubal et al. waren von 279 Geburten nach RVT 74 Frühgeburten, was 26,6% entspricht (33).

Im Vergleich zur Normalbevölkerung in Deutschland, bei der die Frühgeburtenrate laut WHO bei etwa 9,2 % liegt, ist die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt nach RVT deutlich erhöht. Allgemein wird die Frühgeburtenrate und die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Zweittrimesteraborte als Hauptrisikofaktor bei Schwangerschaften nach RVT angesehen. Auch in unserem Kollektiv war die Frühgeburtenrate mit 46% stark erhöht. Hauptursache war dabei der vorzeitige Blasensprung, der bei 23 (39%) der Frauen auftrat. Gründe hierfür könnten die Exposition der Amnionhaut zu aufsteigenden bakteriellen Infektionen sein. Bakterien haben es bei verkürzter Zervix und fehlendem bzw. wenig Zervixmucus leichter diese Barriere zu überwinden. In unserem Kollektiv kam es bei 9 (15%) Schwangerschaften zu einem Amnioninfektionssyndrom, das antibiotisch behandelt werden musste. Auch wir raten nach Analyse der Daten unseres Kollektivs zu engmaschigen Kontrollen während einer Schwangerschaft nach RVT.

Die in der Literatur berichteten hohen Raten an Zweittrimesteraborten nach RVT konnten wir hingegen nicht bestätigen. In unserem Kollektiv traten bei 125 Schwangerschaften 22 Ersttrimesteraborte (17,6%) und 6 Zweittrimesteraborte (4,8%) auf. Damit entsprechen unsere Daten denen der Normalbevölkerung mit Ersttrimesterabortraten von 14-20% und Zweittrimesterabortraten von 4 % (27;40). Die Daten bisheriger Studien zu Ersttrimesteraborten nach RVT decken sich dabei mit unseren Ergebnissen (33;43). In einem Review von Beiner et al. zeigen sich bei 487 Patientinnen nach RVT mit 208 Schwangerschaften insgesamt 21 Zweittrimesteraborte (10%) (43). Ribeiro Cubal et al. kommen in ihrem Review mit 436 Schwangerschaften nach RVT auf ähnliche Ergebnisse und damit Zweittrimesterabortraten, die doppelt so hoch sind wie die der Allgemeinbevölkerung (33). Es lässt sich feststellen, dass die Abortraten in unserem Kollektiv vergleichbar sind mit denen der Allgemeinbevölkerung und somit niedriger als die in der Literatur zur RVT angegebenen Abortraten.

Mögliche Erklärung der normalen Ersttrimesterabortraten nach RVT könnte sein, dass die Zervixinsuffizienz noch keinen Einfluss hat bei dem geringen Gewicht der Leibesfrucht zu Beginn der Schwangerschaft. Wohingegen mit steigendem Gewicht und Größe des Fetus ab dem zweiten Trimester die Gefahr für einen Abort steigt. Warum unsere Daten für die Zweittrimesteraborte niedriger sind als von anderen Arbeitsgruppen bleibt unklar.

Es gibt keine Evidenz basierten Leitlinien, wie genau mit Schwangerschaften nach RVT verfahren werden soll. Es ist allgemeiner Konsens, dass Schwangerschaften nach RVT als Risikoschwangerschaften gehandhabt werden sollten (27;33;43). Verschiedene Autoren raten zur prophylaktischen Gabe von Antibiotika zwischen der 14 und 16 Schwangerschaftswoche, monatlich zweimaliger bakterieller Abstriche und Bettruhe (64;65). Dennoch bedarf es weiterer Studien, um eine einheitliche Aussage zum Verfahren mit Schwangerschaften nach RVT treffen zu können. Es bleibt Gegenstand zukünftiger Studien das intrapartale und perinatale Management klarer zu formulieren.

4.3.2 Neonatologie

Unsere neonatologischen Ergebnisse von 59 Neugeborenen nach RVT wurden in dieser Studie mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Das mediane Gewicht der Kontrollgruppe lag bei 2340g (range 550- 3620). Hierbei zeigte sich, dass die Neugeborenen nach RVT im Median mit 2710g (range 600-4100) signifikant schwerer waren als die Neugeborenen der Vergleichsgruppe ($P=0,003$). Auch der Vergleich des Kopfumfangs zwischen den beiden Gruppen zeigte ebenfalls signifikant höhere Werte bei der RVT-Gruppe ($P=0,034$). Möglicherweise liegt das an der engmaschigeren ärztlichen Kontrolle der schwangeren Patientinnen nach RVT, denen zudem empfohlen wird, lange Bett-ruhen besonders im 2. Trimenon einzuhalten.

Die Körperlänge der Neugeborenen der Kontrollgruppe betrug im Median 47cm (range 29-55), was keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe ergab ($P=0,142$). Das mediane Alter bei Geburt der Kontrollgruppe lag bei 36,4 Wochen (range 24-39), das der Neugeborenen nach RVT bei 36,7 Woche (range 24-39). Da das mediane Gestationsalter der Kontrollgruppe bei Geburt nahezu identisch ist, kann das signifikant schwerere Gewicht der Neugeborenen nach RVT nicht hierüber erklärt werden. Dieser Sachverhalt muss in künftigen Studien noch geklärt werden. Es besteht

Diskussion

kein Nachteil des Neugeborenen durch die RVT der Mutter. Zukünftige Studien sollten ihr Augenmerk auf die psychologische Belastung der Kinder von Müttern nach RVT im Langzeit-Follow-up legen. Zur Reduzierung der Frühgeburtlichkeit nach RVT sollte die Prävention von vorzeitigem Blasensprung weiter verfolgt werden, denn 65% der Frühgeburten in unserer Kohorte erfolgen nach vorzeitigem Blasensprung. Eine Behandlungsmöglichkeit ist der frühe totale Muttermundverschluss. Damit könnte man das Auftreten ascendierender Infektionen und nachfolgender Blasensprünge vermindern.

5. Literaturverzeichnis

1 World Health Organization: GLOBOCAN 2012. Estimated cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012. (Accessed March 25, 2014, at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.)

2 Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005 Jan;55(1):10-30.

3 Deligeoroglou E, Christopoulos P, Aravantinos L, Papadias K. Human papilloma virus molecular profile and mechanisms of cancerogenesis: a review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(2):128-32.

4 Lonky N.M. "Reducing death from cervical cancer examining the prevention paradigms". *Obstet Gynecol* 2002;29.

5 Robert-Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten, Bundesministerium für Gesundheit: Krebs in Deutschland. (Accessed March 25, 2014, at <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf>.)

6 AGO online: Interdisziplinäre S 2-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms 2008. (Accessed March 25, 2014, at http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/uterus/s2_leitlinie_cx_ca_240104.pdf.)

7 Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA(2)/IB(1) cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol* 2001 May;81(2):133-7.

8 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar;55(2):74-108.

9 Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.

10 Kedzia W, Gozdicka-Jozefiak A. Mechanism of the cancerogenesis in cervix paraepidermal epithelium cells with chronic infection of oncogenic types of human papiloma virus. *Ginekol Pol* 2007 Sep;78(9):701-8.

11 Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993 Apr;12(2):186-92.

12 Shaikh F, Sanahi P, Rawal R. Molecular screening of compounds to the predicted Protein-Protein Interaction site of Rb1-E7 with p53- E6 in HPV. *Bioinformation* 2012;8(13):607-12.

Literaturverzeichnis

- 13 Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr* 2002 Nov; 141(5):718-23.
- 14 Kitchener HC, Denton K, Soldan K, Crosbie EJ. Developing role of HPV in cervical cancer prevention. *BMJ* 2013;347:f4781.
- 15 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007 Sep 8;370(9590):890-907.
- 16 Mangler M. Zervixkarzinom TNM Einteilung der Charité Universitätsmedizin Berlin 2014.
- 17 Schauta F. Die Operation des Gebärmutterkrebs mittel des Schuchardtschen Paravaginalschnittes. *Monatsschr Geburtshilfe Gynäkol* 1902 1902;15.
- 18 Wertheim E. Zur frage der radical operation beim uteruskrebs. *Arch Gynakol* 1900 1900;61.
- 19 Aburel E. Si Cactica Operiatorie (1956) II Sub Redaetia Panait Sirbu. Editura Medicola Bucuresti 1976;2.
- 20 Novak F. Radical abdominal subcorporeal extirpation of the cervix with bilateral pelvic lymph nodes dissection in cancer in situ of the cervix uteri. *Acta Medica Jugoslavica* 1952;6.
- 21 Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894 Nov;20(5):497-555.
- 22 Dargent D. Uteruserhaltende Radikaloperationen des Zervixkarzinoms. *Gynäkologe* 2000;33:276-285.
- 23 Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachélectomie élargie (TE). Une alternative à l'hystérectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérine. (1994): 285-92. *J Obstet Gynecol* 1994;2.
- 24 Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002 Oct;87(1):46-51.
- 25 Pöttsch O, Emmerling D. Geburten und Kinderlosigkeit in Deutschland, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2008. (Accessed March 25, 2014, at <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/GeburtenKinderlosigkeit5126401089004.pdf>.)
- 26 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 Dec;95(3):534-8.

Literaturverzeichnis

- 27 Speiser D, Mangler M, Kohler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, Gottschalk E, Lanowska M. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Dec;21(9):1635-9.
- 28 Alexander-Sefre F, Chee N, Spencer C, Menon U, Shepherd JH. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2006 Jun;101(3):450-4.
- 29 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 Nov;111(2):255-60.
- 30 Klemm P, Tozzi R, Kohler C, Hertel H, Schneider A. Does radical trachelectomy influence uterine blood supply? *Gynecol Oncol* 2005 Feb;96(2):283-6.
- 31 Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, Rosen B. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer* 1999 Dec 1;86(11):2273-9.
- 32 Plante M, Renaud MC, Francois H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004 Sep;94(3):614-23.
- 33 Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:936534.
- 34 Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006 Jun;113(6):719-24.
- 35 Mangler M, Lanowska M, Köhler C, Vercellino F, Schneider A, Speiser D. Pattern of cancer recurrence in 320 patients after radical vaginal trachelectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(1).
- 36 Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del PG, Smith JR. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG* 2005 Mar;112(3):366-9.
- 37 Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Ungar L, Lawson AD, Del PG, 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 Oct 1;104(10):1196-200.
- 38 Shepherd JH. Cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012 Jun;26(3):293-309.
- 39 Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011 Feb;12(2):192-200.

Literaturverzeichnis

- 40 Dargent D, Franzosi F, Ansquer Y, Martin X, Mathevet P, Adeline P. Extended trachelectomy relapse: plea for patient involvement in the medical decision. *Bull Cancer* 2002 Dec;89(12):1027-30.
- 41 Schlaerth JB, Spirtos NM, Schlaerth AC. Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jan;188(1):29-34.
- 42 Liu S, Semenciw R, Mao Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. *CMAJ* 2001 Apr 17;164(8):1151-2.
- 43 Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Jun;4(6):353-61.
- 44 Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010 Jan;116(1):140-6.
- 45 Helpman L, Grisaru D, Covens A. Early adenocarcinoma of the cervix: is radical vaginal trachelectomy safe? *Gynecol Oncol* 2011 Oct;123(1):95-8.
- 46 Mitchell H, Medley G, Gordon I, Giles G. Cervical cytology reported as negative and risk of adenocarcinoma of the cervix: no strong evidence of benefit. *Br J Cancer* 1995 Apr;71(4):894-7.
- 47 Wharton V. Neoplasms of the cervix. In: Holland JF, Frei F, Bast RC Jr., Kufe DW, Morton DI, Weichselbaum RR, eds. *Cancer medicine*. Toronto: Williams&Wilkins, 1995:2227-61.
- 48 Mathevet P, Laszlo de KE, Dargent D. Fertility preservation in early cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2003 Sep;31(9):706-12.
- 49 Burnett AF, Roman LD, O'Meara AT, Morrow CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003 Mar;88(3):419-23.
- 50 Hertel H, Kohler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003 Sep;90(3):505-11.
- 51 Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol* 2006 May;101(2):367-70.
- 52 Hertel H, Kohler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006 Nov;103(2):506-11.

Literaturverzeichnis

- 53 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 Jan;84(1):145-9.
- 54 Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, Wharton JT. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000 Aug;78(2):187-93.
- 55 Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990 Jul;76(1):106-9.
- 56 Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol Oncol* 2005 Dec;99(3 Suppl 1):S152-S156.
- 57 Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005 Jul;98(1):3-10.
- 58 Sonoda Y, Chi DS, Carter J, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Initial experience with Dargent's operation: the radical vaginal trachelectomy. *Gynecol Oncol* 2008 Jan;108(1):214-9.
- 59 Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2013 Jul;23(6):982-9.
- 60 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 Jan;91(1):139-43.
- 61 Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, Barakat R. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol* 2005 Apr;97(1):90-5.
- 62 Corney RH, Crowther ME, Everett H, Howells A, Shepherd JH. Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1993 Jan;100(1):73-8.
- 63 Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Nov;189(5):1378-82.
- 64 Petignat P, Stan C, Megevand E, Dargent D. Pregnancy after trachelectomy: a high-risk condition of preterm delivery. Report of a case and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004 Aug;94(2):575-7.
- 65 Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG* 2001 Aug;108(8):882-5.

Anhang

(1) Datenerfassungsmaske

Datum der Bearbeitung _____

Patienten-bezogene Daten

Patienten-ID _____

Name _____

Vorname _____

Geburtsdatum _____

Alter _____

Datum Erstdiagnose _____

Operationsdatum _____

Körpergröße _____

Gewicht _____

Adresse und Telefon Frauenarzt _____

Onkologie und Fertilität

Rezidiv 0 = nein 1 = ja 2 = keine Angabe

Datum der Rezidivdiagnose _____

Rezidivlokalisierung 0 = keine Angabe
1 = Zervix
2 = Becken
3 = Lymphknoten
4 = Metastasen
5 = Zervix und Metastase

Therapie	0 = keine Angabe 1 = OP 2 = Radiochemotherapie 3 = OP und Radiochemotherapie 4 = Chemotherapie 5 = keine Therapie		
Verstorben	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Todesursache	0 = keine Angabe 1 = kardiopulmonal 2 = Abdomen, Ileus 3 = Sepsis 4 = unklare Ursache		
Sterbedatum	_____		
Dysplasie-Rezidiv	0 = nein 1 = CIN1 2 = CIN2 3 = CIN3 4 = keine		
Lymphknotenanzahl	_____		
Lymphknotenanzahl paraaortal	_____		
Positive Lymphknoten	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Konisation	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
R1 nach Konisation	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Biopsie	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe

Kürettage	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Intraoperative Komplikationen	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Blutung	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Blasenläsion	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Ureter-Läsion	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Darm-Läsion	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Emphysem	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Gefäßverletzung	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
ITS-Aufenthalt	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Sonstige Komplikationen	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Postoperative Komplikationen	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Nachblutung	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Revision	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Harnwegsinfekt	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Fieber	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Sonstige Komplikationen	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Entlassungsdatum	_____		

FIGO-Stadium	0 = keine Angabe; 1 = Ia1 2 = Ia2 3 = Ib1 4 = Ib2 5 = IIa 6 = höheres Stadium		
Plattenepithelkarzinom	0 = nein; 1 = ja 2 = adenosquamös 3 = keine Angabe		
Adenokarzinom	0 = nein 1 = ja 2 = adenosquamös 3 = keine Angabe		
Positiver L-Status	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Positiver V-Status	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
G-Status	0 = keine Angabe 1 = g1 2 = g2 3 = g3		
Follow-up (berechnet)	_____		
Nachsorge an der Charité	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Miktion	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe
Obstipation	0 = nein	1 = ja	2 = keine Angabe

Schwangerschaft vor RVT Ausgang

- 0 = keine
- 1 = ja, unauffällig, 1x
- 2 = ja, unauffällig, mehrfach
- 3 = ja, Risiko-Schwangerschaft mit Kind
- 4 = Aborte
- 5 = Interruptio
- 6 = keine Angabe

Schwangerschaft nach RVT

- 0 = nein
- 1 = ja, 1x
- 2 = ja, mehrmals
- 3 = keine Angabe
- 4 = nicht möglich, HE im Verlauf
- 5 = nein, verstorben

Alter der Mutter bei Geburt _____

1. Schwangerschaftsausgang nach RVT

- 0 = keine Schwangerschaft
- 1 = lebendes Kind > 37. SSW
- 2 = lebendes Kind, 32-36 SSW
- 3 = lebendes Kind, 28-32 SSW
- 4 = lebendes Kind, < 28 SSW
- 5 = Abort 16-24 SSW
- 6 = Abort < 16 SSW
- 7 = IR
- 8 = EUG
- 9 = keine Angabe
- 10 = bestehende SS

2. Schwangerschaftsausgang

nach RVT

- 0 = keine Schwangerschaft
- 1 = lebendes Kind > 37. SSW
- 2 = lebendes Kind, 32-36 SSW
- 3 = lebendes Kind, 28-32 SSW
- 4 = lebendes Kind, < 28 SSW
- 5 = Abort 16-24 SSW
- 6 = Abort < 16 SSW
- 7 = IR
- 8 = EUG
- 9 = keine Angabe
- 10 = bestehende Schwangerschaft

Kinderwunsch

- 0 = nein
- 1 = ja, aktuell
- 2 = ja, prospektiv
- 3 = ja, nach OP erfüllt, nicht mehr
- 4 = ja, nach OP erfüllt, aber weiterhin
- 5 = keine Angabe

Unerfüllter Kinderwunsch vor OP

- 0 = nein
- 1 = ja
- 2 = keine Angabe

Sterilitätsbehandlung vor OP

- 0 = nein
- 1 = ja, Stimulation
- 2 = ja, IVF
- 3 = ja, IUI
- 4 = keine Angabe

Sterilitätsdiagnose vor OP

- 0 = nein
- 1 = ja
- 2 = keine Angabe

Schwangerschaftsverlauf vor OP	0 = unauffällig 1 = Blutung 2 = Vorzeitige Wehen 3 = Zervixinsuffizienz 4 = andere 5 = keine Angabe 6 = keine vorhergehende Schwangerschaft
Geburtsmodus vor OP	0 = keine Geburt 1 = spontan 2 = auch Sectio 3 = auch vaginal operativ 4 = keine Angabe
Partnerprobleme	0 = nein 1 = ja 2 = keine Angabe
Blutung in Schwangerschaft	0 = nein 1 = ja 2 = keine Schwangerschaft 3 = keine Angabe
Auffälliger Zervixabstrich in der Schwangerschaft	0 = nein 1 = ja, Blutung 2 = keine Schwangerschaft 3 = ausstehende Schwangerschaft 4 = keine Angabe
FTMV (früher totaler Muttermundverschluss)	0 = nein 1 = ja 2 = keine Schwangerschaft 3 = keine Angabe

Vorzeitige Wehen
0 = nein
1 = ja, nicht wirksam
2 = ja, Zervix-wirksam
3 = keine Angabe
4 = keine Schwangerschaft
5 = ausstehende Schwangerschaft

VBS (vorzeitiger Blasensprung)
0 = nein
1 = ja, >37SSW
2 = ja, 32-36SSW
3 = ja, 28-32SSW
4 = ja, <28SSW
5 = keine Angabe
6 = keine Schwangerschaft
7 = ausstehende Schwangerschaft

Komplikationen bei Sectio
0 = nein
1 = ja, Blutung
2 = keine Schwangerschaft
3 = ausstehende Schwangerschaft
4 = keine Angabe

Neugeborenen-Alter _____

Geschlecht des Neugeborenen _____

Apgar nach 1Min. _____

Apgar nach 5Min. _____

Apgar nach 10Min. _____

Körpergewicht (g) _____

Kopfumfang (cm) _____

Körperlänge (cm) _____

Nabel pH _____

Antibiotika 1 = nein 2 = ja 3 = keine Angabe

Amnioninfektionssyndrom 1 = nein 2 = ja 3 = keine Angabe

Chorionamnionitis 1 = nein 2 = ja 3 = keine Angabe

O2 Bedarf 1 = nein 2 = ja 3 = keine Angabe

Dauer O2 Bedarf _____

(3) Fragebogen

Name:

Datum OP:

Datum Anruf:

Onkologische Faktoren

1. Bestanden folgende Langzeitprobleme nach RVT ?

- Lymphödem ja nein

Wo ist es aufgetreten? _____

- Missempfindungen/Dysästhesie ja nein

- Zervixstenose ja nein

Wie wurde diese therapiert? _____

- Menstruation ja nein

Welcher Art? _____

2. Haben Sie sich einer HPV Impfung unterzogen?

ja nein

3. Sind bei einer Kontrolluntersuchung HPV und/oder eine Dysplasie wieder aufgetreten?

ja nein

4. Wie lautet ihr letzter PAP-Befund?

5. Ist ein Rezidiv aufgetreten?

ja nein

6. Wo ist es aufgetreten und wie wurde es diagnostiziert und wie behandelt?

Fertilität und Schwangerschaft

1. Hatten Sie Kinderwunsch vor RVT?

ja nein

2. Hatten Sie Kinderwunsch nach RVT?

ja nein

3. Bestanden Schwangerschaften vor der Operation?

ja nein

4. Wie war der Schwangerschaftsausgang (Vaginal/Section/Abort/IR/EUG)?

5. Wie haben Sie reproduktionsmedizinische Hilfe benutzt?

ja nein

6. Welcher Art?(Stimulation/IUI/ IVF/ICSI)?

7. Bestanden folgende Probleme in der Schwangerschaft?

- vaginale Blutungen

ja nein

- vorzeitiger Blasensprung

ja nein

- vorzeitige Wehen

ja nein

8. Haben Sie einen FTMV durchführen lassen?

ja nein

9. Befanden Sie sich während der Schwangerschaft in stationärer Behandlung?

ja nein

10. Bestehen Probleme bei der Fertilität ihres Mannes?

ja nein

11. Leiden Sie unter Dyspareunie?

ja nein

Neonatologische Daten nach RVT

1. Sind Sie aktuell schwanger?

ja nein

2. Wurde Ihr Kind per primärer Sektio geboren?

ja nein

3. Wo haben Sie entbunden?

4. Könnten Sie den Mutterpass und das Kinderheft, sowie den Entlassungsarztbrief nach Entbindung kopieren und an uns schicken (gerne von uns frankiert)?

5. Haben wir Ihre Erlaubnis Ihren Kinderarzt zu kontaktieren?

ja nein

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aaron Schindler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Langzeit-Follow-up nach radikaler vaginaler Trachelektomie“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden

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

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle vor allem bei meiner Doktormutter PD Dr. Mandy Mangler, der kommissarischen Leiterin der Klinik für Gynäkologie & des Brustzentrums CCM Campus Mitte, bedanken, dass ich meine Dissertation bei ihr absolvieren durfte. Die Betreuung durch sie war großartig.

Außerdem danke ich Dr. Dorothee Speiser und allen Mitarbeitern der Klinik für Gynäkologie Mitte für ihre kritischen und hilfreichen Anmerkungen.

Ich bedanke mich bei Frau Thurow, die mir bei der Organisation und Umsetzung der Studie eine große Hilfe war.

Bei Frau Dr. Ulrike Grittner vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie möchte ich mich für die ausgezeichnete Beratung bei statistischen Fragestellungen bedanken.

Außerdem möchte ich meinen älteren Geschwistern Jonathan, Carlina und Samuel für die tolle Unterstützung danken. Sie alle sind Vorbilder für mich und haben mich immer wieder zur richtigen Zeit motiviert. Ein großer Dank gilt auch meiner Freundin Lisa für ihr emsiges Korrekturlesen und die Motivation, die ich immer wieder durch sie erfahren habe.

Ein großer Dank geht ebenfalls an meine Eltern Karla und Jürgen, deren Rückhalt und Vertrauen mir zu jeder Zeit sicher sind.