

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

DISSERTATION

**Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen und Wunsch nach
Fertilitätserhalt – Eine prospektiv randomisierte und
kontrollierte Therapieoptimierungsstudie zum Vergleich der
einfachen Konisation mit der radikalen vaginalen
Trachelektomie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Raphael Reinemer

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract (English)	9
1. Einleitung	11
1.1. <i>Epidemiologische Aspekte des Zervixkarzinoms</i>	11
1.2. <i>Risikofaktoren und Protektion</i>	12
1.3. <i>HPV- assoziierte Kanzerogenese & Histologie</i>	13
1.4. <i>Definition des Zervixfrühkarzinoms</i>	17
1.5. <i>Diagnostik des Zervixfrühkarzinoms</i>	19
1.6. <i>Überblick über die primären Therapien des Zervixkarzinoms</i>	19
1.7. <i>Primäre Therapieprinzipien des Zervixfrühkarzinoms</i>	21
1.7.1. Therapie des Zervixfrühkarzinoms bei abgeschlossener Familienplanung.....	22
1.7.2. Therapie des Zervixfrühkarzinoms bei Fertilitätserhalt/Kinderwunsch.....	23
1.7.3. Die radikale vaginale Trachelektomie.....	23
1.7.4. Aktuelle Indikationen für die RVT und onkologisches Outcome	24
1.7.5. Fertilität, Abortrate und Schwangerschaftsoutcome nach RVT	25
1.7.6. Die Konisation mit endozervikaler Kürettage	26
1.7.7. Fertilität, Abortrate und Schwangerschaftsoutcome nach Konisation.....	28
1.7.8. Aktuelle OP-Indikationen bei Zervixfrühkarzinom.....	29
1.8. <i>FIGO 1b1 < 2cm: Parametrienentfernung notwendig?</i>	30
1.9. <i>SIMRA-Studie: SIMple versus RADikal</i>	32
2. Fragestellung und Zielsetzung	33
3. Material und Methoden	34
3.1. <i>Studientyp und Rekrutierung</i>	34
3.2. <i>Einschlusskriterien</i>	35
3.3. <i>Ausschlusskriterien</i>	35
3.4. <i>Ethik</i>	36
3.5. <i>Präoperative Diagnostik</i>	36
3.6. <i>Randomisierung</i>	37
3.7. <i>Behandlung</i>	37
3.7.1. Laparoskopisches Lymphknotenstaging	39
3.7.2. Operationsschritte der radikalen vaginalen Trachelektomie	40
3.7.3. Operationsschritte der Konisation.....	42
3.8. <i>Nachbehandlungsphase und postoperatives Follow-up</i>	42
3.9. <i>Datenerhebung</i>	43
3.10. <i>Statistische Auswertung</i>	45
4. Ergebnisse	47

4.1.	<i>Patientinnencharakteristika</i>	47
4.1.1.	Anzahl der Patientinnen	47
4.1.2.	Altersverteilung, Body-Mass-Index, Gravidität/Parität	48
4.1.3.	Nikotin, Familienanamnese, HPV-Impfung.....	49
4.1.4.	Präoperative Diagnostik	49
4.1.5.	Onkologische Daten.....	51
4.2.	<i>Perioperative Parameter</i>	54
4.2.1.	Operationsdauer.....	54
4.2.2.	Intraoperative Komplikationen.....	55
4.2.3.	Dokumentierter Blutverlust und perioperative Hämoglobindifferenz	56
4.2.4.	Hospitalisierung und kurzfristige postoperative Komplikationen (< 3 Monate).....	57
4.3.	<i>Follow-up</i>	60
4.3.1.	Postoperative Endozervixkürettage und HPV-Befunde.....	60
4.3.2.	Morbidität in der Nachsorge	62
4.3.3.	Rezidive.....	63
4.3.4.	Rezidivfreies Überleben.....	65
4.3.5.	Gesamtüberleben	68
4.4.	<i>Schwangerschaftsdaten</i>	68
4.4.1.	Schwangerschafts- und Geburtenrate, Abortrate	68
4.4.2.	Geburtsmodus und Schwangerschaftsalter bei Geburt.....	69
4.5.	<i>Schwangerschaftskomplikationen</i>	70
5.	Diskussion	72
5.1.	<i>Zielsetzung der Studie</i>	72
5.2.	<i>Anzahl der Studienpatientinnen</i>	72
5.3.	<i>Patientinnencharakteristika, Risikofaktoren, HPV</i>	73
5.4.	<i>Operationsdauer</i>	74
5.5.	<i>Vergleich der intraoperativen Komplikationen</i>	74
5.6.	<i>Blutverlust</i>	75
5.7.	<i>Hospitalisierung und kurzfristige postoperative Komplikationen</i>	76
5.8.	<i>Vergleich der langfristigen postoperativen Komplikationen</i>	77
5.9.	<i>FIGO-Stadium</i>	79
5.10.	<i>Tumorhistologie im Studienkollektiv</i>	79
5.11.	<i>Onkologisches Outcome: Rezidive</i>	80
5.11.1.	Onkologisches Outcome nach RVT	80
5.11.2.	Onkologisches Outcome nach Konisation	81
5.12.	<i>Vergleich der Schwangerschaftsdaten</i>	82
5.12.1.	Fertilitätsraten, Abortraten	82
5.12.2.	Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtslichkeit	83
5.13.	<i>Schlussfolgerungen und Ausblick</i>	84
	Literaturverzeichnis	86
	Eidesstattliche Versicherung	94
	Lebenslauf	96
	Danksagung	97

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1- Altersspezifische Erkrankungsraten des Zervixkarzinoms je 100.000 Einwohner in Deutschland.....	12
Abbildung 2 HPV-assoziierte Kanzerogenese der Zervix uteri.	15
Abbildung 3 FIGO-Klassifikation von 2019 mit den entsprechenden TNM-Stadien.....	18
Abbildung 4 Schematische Übersicht über die Radikale Vaginale Trachelektomie (RVT).....	24
Abbildung 5 LEEP schematisch	27
Abbildung 6 Aktuelle stadiengerechte Therapie des Zervixfrühkarzinoms.	30
Abbildung 7 Ablaufdiagramm der SIMRA-Studie.	38
Abbildung 8 Zustand nach vollständiger pelviner und parametraner Lymphadenektomie.	40
Abbildung 9 Trachelektomiepräparat.	41
Abbildung 10 prozentualer Anteil präoperativer HPV high-risk Diagnosen.....	50
Abbildung 11 HPV 16 und Tumorentität, $p=0,156$	50
Abbildung 12 Verteilung der Tumorstadien in den beiden Studienarmen als gruppiertes Balkendiagramm	53
Abbildung 13 Verteilung der histopathologischen Subtypen in den beiden Studienarmen als gruppiertes Balkendiagramm	53
Abbildung 14 Anzahl entfernter pelviner Lymphknoten, Mittelwertvergleich im Boxplot-Diagramm, $p=0,387$	54
Abbildung 15 Operationsdauer der beiden Studienkollektive.	55
Abbildung 16 Hospitalisierung in Tagen [d].....	58
Abbildung 17 HPV-Befunde sechs Monate postoperativ.	61
Abbildung 18 Laparoskopischer Blick auf die rechte Beckenwand und die pelvine Tumorrezidivmanifestation, Peritoneum geschlossen.....	64
Abbildung 19 Eröffnetes Peritoneum der rechten Beckenwand. Sichtbare Tumorerinfiltration.....	65
Abbildung 20 Deskriptive Darstellung nach Kaplan-Meier des rezidivfreien Überlebens in beiden Studiengruppen.	66
Abbildung 21 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Gradings bezogen auf die gesamte Studienpopulation (Konisation & RVT), Kaplan-Meier Kurve	67
Abbildung 22 Rezidivfreies Überleben und TNM Stadium bezogen auf die gesamte Studienpopulation (Konisation & RVT), Kaplan-Meier-Kurve.....	67
Abbildung 23 Rezidivfreies Überleben und lymphovaskuläre Infiltration bezogen auf das gesamte Studienkollektiv (Konisation & RVT), Kaplan-Meier Kurve	68
Abbildung 24 Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt je Studienarm.....	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Altersverteilung & BMI des Studienkollektivs	48
Tabelle 2 Nikotinkonsum, Familienanamnese, HPV-Impfung im Studienkollektiv	49
Tabelle 3 histopathologische präoperative Diagnosesicherung,	51
Tabelle 4 Anzahl (n) und prozentuale Verteilung der histopathologischen Details.	52
Tabelle 5 Operationsdauer [min]	54
Tabelle 6 Häufigkeit intraoperativ aufgetretener Komplikationen.....	55
Tabelle 7 intraoperative Komplikationen, Kreuztabelle inkl. p-Wert.....	56
Tabelle 8 Mittelwerte der vom Operateur/von der Operateurin geschätzten Blutverluste.	56
Tabelle 9 Differenz der Hämoglobinwerte in [g/dl] präoperativ zu postoperativ.	57
Tabelle 10 Hospitalisierung in Tagen [d].....	57
Tabelle 11 Liste der kurzfristigen postoperativen Komplikationen. Prozentangaben je Studienarm.	59
Tabelle 12 Kreuztabelle für kurzfristige postoperative Komplikationen ja/nein.	60
Tabelle 13 Längerfristige postoperative Komplikationen und Beschwerden.....	62
Tabelle 14 Rezidivhäufigkeit,- verteilung & - rate während der mittleren Beobachtungszeit von 59,6 (25-79) Monaten	63
Tabelle 15 Tabellarische Übersicht der Rezidive in beiden Studienarmen	65
Tabelle 16 Anzahl der Schwangerschaften seit der OP je Studienarm.....	69
Tabelle 17 Anzahl der postoperativen Geburten pro Patientin.....	69
Tabelle 18 Schwangerschaftskomplikationen je Lebendgeburten der zwei Studiengruppen	71

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIS	Amnioninfektionssyndrom
BMI	Body-Mass-Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CI	Konfidenzintervall
CIN	Zervikale Intraepitheliale Neoplasie
CRF	Clinical Report Form
ESMO	European Society for Medical Oncology
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FSFI	Female Sexual Function Index (Fragebogen)
G	als Teil der TNM-Klassifikation für Grading/Grad der Entdifferenzierung
Hb	Hämoglobinwert
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HPV	Humane Papillomviren
L	als Teil der TNM-Klassifikation für Lymphgefäß-Invasion
LEEP	engl. für loop electrical excision procedure
LLETZ	engl. für large loop excision of the transformation zone
LNE	Lymphonodektomie
N	als Teil der TNM-Klassifikation für lymphonoduläre Metastasierung
PAP	Abstrich-Zytologie in Färbetechnik nach Papanicolaou
R	als Teil der TNM-Klassifikation für Tumorfreiheit der Resektionsränder
RVT	Radikale Vaginale Trachelektomie
SC	simple conization/einfache Konisation
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, Einzelnukleotid-Polymorphismus
SSW	Schwangerschaftswoche
TNM	Tumorklassifikation (T=Tumor, N=Nodus/Lymphknoten, M=Metastasen)
V	als Teil der TNM-Klassifikation für angiovaskuläre Infiltration
vBS	vorzeitiger Blasensprung

Zusammenfassung

Einleitung: Bis dato wurde keine prospektiv-randomisierte und kontrollierte Studie publiziert, die das klinische Outcome sowie das Schwangerschafts- und Fertilitätsoutcome der beiden fertilitätserhaltenden Operationsmethoden der radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) und der einfachen Konisation (SC) bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen FIGO IB1<2cm miteinander vergleicht. Die RVT ist die derzeitige Standardtherapie und gilt als onkologisch sicher. Sie besitzt jedoch eine hohe Rate an Schwangerschaftskomplikationen.

Methoden: Wir randomisierten prospektiv und multizentrisch $n=32$ Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen bis FIGO IB1 < 2cm in zwei Studiengruppen: $n=17$ Patientinnen erhielten die RVT, $n=15$ Patientinnen erhielten die SC. In beiden Gruppen erfolgte ein pelvines Lymphknotenstaging mit Schnellschnittuntersuchung. Die Studienpatientinnen wurden 59,6 (25-79) Monate beobachtet und hinsichtlich des klinischen Outcomes und des Schwangerschaftsoutcomes verglichen.

Ergebnisse: Das mittlere Alter war in beiden Studiengruppen gleich (SC 31,9; RVT 31,6 Jahre). Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Tumorstadien; das häufigste Tumorstadium war IB1 (SC 66,7%, RVT 64,7%). Eine Lymphgefäßinfiltration (L1) fand sich in 3 SC-Patientinnen (20%) und 5 RVT-Patientinnen (29,4%). Die Anzahl entfernter Lymphknoten betrug 23,9 (4-46) in SC und 21 (10-34) in RVT, alle waren tumorfrei. Die Operationsdauer und der Blutverlust im SC-Arm waren signifikant geringer (159 vs. 306 min bzw. 74 vs. 198ml) und es gab keine intraoperativen Komplikationen. Im RVT-Arm kam es zu einer Ureterläsion und einer Blasenläsion. Bezogen auf Langzeitkomplikationen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede, wobei in RVT mehr Dyspareunie angegeben wurde (52,9% vs. 20%). In beiden Gruppen war die Rate an Zervixstenosen hoch (SC 20%, RVT 23,5%). Pro Studienarm trat ein Becken-Rezidiv auf; die Rezidivrate in SC betrug 6,7% und in RVT 5,9%.

Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen 100%. Beide Rezidive hatten eine tiefere Tumorinvasion (10 und 12 mm), ein hohes Grading (G3), L1 und das Stadium IB1. Die Schwangerschaftsrate in SC war 60% (12 Schwangerschaften), woraus 3 Frühaborte und 9 Lebendgeburten resultierten. 2 davon (22%) waren Frühgeburten aufgrund eines vorzeitigen Blasensprungs (vBS). Die Schwangerschaftsrate in RVT war 35,2% (7 Schwangerschaften), es gab keine Aborte (0%) und 8 Lebendgeburten, wovon 4 (50%) Frühgeburten waren. 3 davon hatten einen vBS.

Diskussion: Die SC ist eine der RVT onkologisch gleichwertige Therapieoption für Frauen mit Niedrig-Risiko-Zervixfrühkarzinomen < 2cm. Nach SC treten weniger Morbidität, höhere Fertilitäts- und niedrigere Frühgeburtsraten auf. Um alle Ergebnisse dieser Studie zu überprüfen, wird eine bedeutend höhere Fallzahl benötigt. Zervixfrühkarzinompatientinnen sollten daher aktuell nur unter Studienbedingungen mittels SC operiert werden.

Abstract (English)

Introduction: Until now, there has been no prospective and randomized-controlled trial comparing the two fertility-preserving strategies of radical vaginal trachelectomy (RVT) and simple conization (SC) in women with early cervical cancer (eCC) FIGO IB1 < 2cm regarding the clinical and pregnancy/fertility outcomes. Although safe, the standard procedure of RVT has been associated with significantly increased pregnancy morbidity.

Methods: In a multicenter design, we prospectively randomized $n=32$ patients with eCC (FIGO IBI < 2cm) in two groups: $n=17$ patients received RVT, $n=15$ patients received SC, both after pelvic lymphadenectomy and frozen section. Patients were followed up for 59,6 (25-79) months.

Results: The mean age of both groups was equal (SC 31,9 and RVT 31,6 years). Distribution of FIGO-stages was balanced, most frequent was IB1-stage (SC 66,7%, RVT 64,7%). Lymphovascular invasion (L1) occurred in 3 SC patients (20%) and 5 RVT patients (29,4%). Number of lymph nodes removed was 23,9 (4-46) in SC and 21 (0-34) in RVT; all lymph nodes were free of cancer. Operation duration and blood loss were significantly lower (159 vs. 306 min and 74 vs. 198 ml) and no intraoperative complications occurred in the SC group, whereas one ureterlesion and one bladderlesion occurred in the RVT-group. There were no statistical differences within long-term complications, however in RVT patients dyspareunia was detected (52,9% vs. 20%). Cervical stenosis-rates were high in both groups (SC: 20% and RVT 23,5%). There were two pelvic recurrences one in each group. Both had deeper tumorinvasion (10 and 12mm), higher grading (G3), L1 and IB1 stage. Recurrence rate in SC was 6,7% vs. 5,9% in RVT. Overall survival was 100%. Pregnancy rate in SC was 60% (12 pregnancies), 3 were early miscarriages (25%), 9 neonates were born. Two of them were preterm births (22%) because of premature rupture of membranes (PROM). Pregnancy rate in RVT was 35,2% (7 pregnancies) with no miscarriages (0%) and 8 neonates, of which 4 (50%) were preterm births, 3 of them because of PROM.

Discussion: SC is an oncological equal option to RVT in a selected group of women with small and low-risk eCC. SC has less morbidity than RVT. Fertility-rates are higher after SC, preterm birth rates are lower after (repeated) SC but still notable. Examination of a considerably higher number of cases is necessary to confirm improvement of patient outcomes and therefore efficacy of SC treatment. Thus, patients should at present only receive SC under study conditions.

1. Einleitung

1.1. Epidemiologische Aspekte des Zervixkarzinoms

2012 benennt die Weltgesundheitsorganisation das Zervixkarzinom als die weltweit vierthäufigste Krebserkrankung der Frau, wobei eklatante regionale sowie sozioökonomisch bedingte Unterschiede in der Inzidenz sowie auch der Mortalität bestehen. Beispielsweise ist in Entwicklungsländern wie Ost- und Mittelafrika das Zervixkarzinom die häufigste geschlechtsspezifische Erkrankung; neun von zehn Zervixkarzinom-bedingten Todesfällen geschehen in ebendiesen Entwicklungsländern (1). In Deutschland registrierte das vom Robert-Koch-Institut beauftragte Zentrum für Krebsregisterdaten im selben Jahr (2012) 4640 Neuerkrankungen. Dies ergibt eine altersstandardisierte Inzidenz von 9,3 je 100.000 Personen (2, 3). Insgesamt ist zwischen 1980 und 2004 durch verbesserte primäre Prävention im Sinne der Testung nach Papanicolaou (PAP-Test) und der HPV-Testung, einer verbesserten Genitalhygiene und Behandlung von Vorstadien der Erkrankung sowie nicht zuletzt aufgrund der HPV-Vakzinierung in der Bundesrepublik Deutschland die Inzidenzrate des invasiven Zervixkarzinoms um 40% gesunken (4). Das Zervixkarzinom ist damit vom häufigsten (1971) zum zwölft häufigsten (2010) Karzinom der Frau abgestiegen (2, 5). Die 2007 stattgefundene Implementierung der HPV-Impfstoffe (Cervarix®, Gardasil®) in die Impfeempfehlungen des Robert-Koch-Institutes lässt zukünftig einen weiteren Rückgang der Inzidenzen erwarten (5). Wird ein invasives Zervixkarzinom diagnostiziert, überleben derzeit 68 von 100 Frauen die nächsten fünf Jahre (relative 5-Jahres-Überlebensrate). Absolut sterben in Deutschland derzeit ca. 1600 Frauen pro Jahr am Zervixkarzinom (2).

Betrachtet man das mittlere Erkrankungsalter lag dieses 2016 bei 55 Jahren. Bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen, lassen sich beim Zervixkarzinom jedoch drei Erkrankungsgipfel beobachten, wobei sich der höchste Gipfel mit knapp 18 Erkrankungen je 100.000 Personen bei 40-44-jährigen Frauen zeigt (siehe Abbildung 1). In der Altersgruppe potenziell fertiler Frauen (ca. 20-40 Jahre) werden pro Jahr 8,2 von 100.000 Frauen mit einem Zervixtumor diagnostiziert (6).

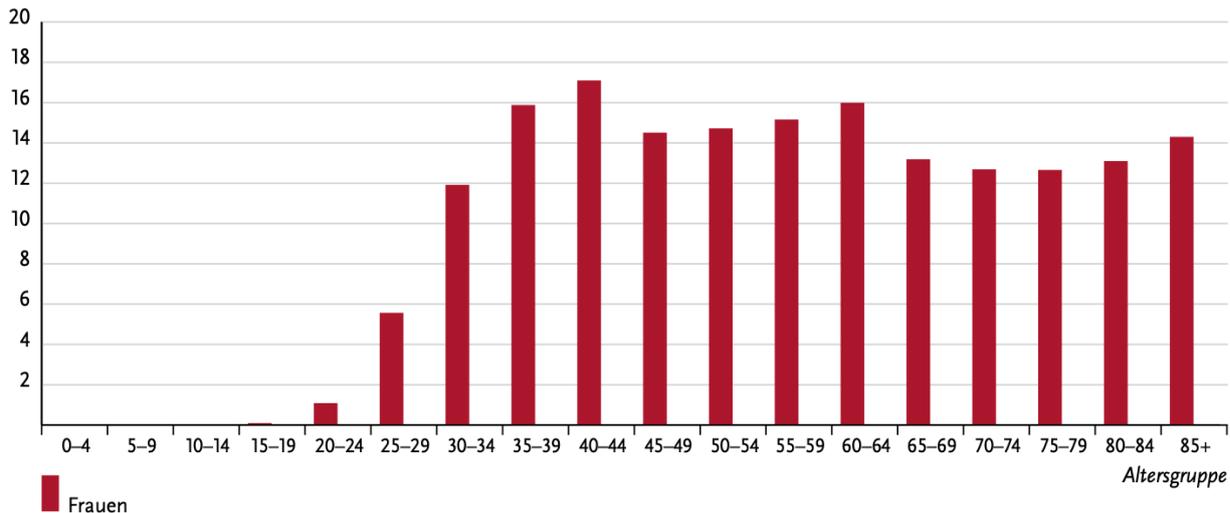


Abbildung 1- Altersspezifische Erkrankungsraten des Zervixkarzinoms je 100.000 Einwohner in Deutschland. Jahre: 2015 und 2016 (Quelle: Robert Koch Instiut, Krebs in Deutschland, zugegriffen 2021) (6)

Das Zervixkarzinom und dessen Vorläuferläsionen sind folglich auch ein Problem der jungen, fertilen Frau: Seit den neunziger Jahren hat sich das mittlere Erkrankungsalter des invasiven Karzinoms um ca. 15 Jahre verjüngt. Betrachtet man präinvasive in-situ Vorstufen bzw. zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN), liegt das mittlere Erkrankungsalter bereits bei 34 Jahren, wobei auch hier in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Inzidenz bei jüngeren Frauen stattgefunden hat (2, 5). So wurde in einer Berliner Population in den Jahren 1970 bis 1989 ein signifikanter Abfall des mittleren Erkrankungsalters an einer high-grade CIN III von 39.5 auf 33 Jahre beobachtet (7). Die amerikanischen „Cancer statistics“ stellten 2010 heraus, dass bis zu 42% aller Zervixkarzinome vor dem 45. Lebensjahr und damit im fertilen Alter diagnostiziert werden und Zervixkarzinome in der Altersgruppe der 20-39-jährigen die zweithäufigste Krebstodesursache darstellen (8).

1.2. Risikofaktoren und Protektion

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom unterscheidet „Haupttrisikofaktoren“ von „Cofaktoren“:

Der Haupttrisikofaktor ist die Infektion mit humanem Papilloma-Virus (hauptsächlich HPV Typ 16 & 18 (siehe 1.3)) sowie damit vergesellschaftet das Vorhandensein von Krebsvorstufen, also Dysplasien (CINI - CINIII/ plattenepitheliale Carcinoma in situ und Adenocarcinoma in situ) (5).

Alle weiteren Risikofaktoren sind „Co-Risikofaktoren“ und indirekt assoziiert, d.h. dass sie die Wahrscheinlichkeit der Krebsentstehung weiter erhöhen, wenn der Faktor „HPV-Infektion“ besteht. Diese sind: Rauchen (>15 Zigaretten pro Tag), Immunsuppression (HIV, immunsuppressive Medikamente), früher Beginn der sexuellen Aktivität (< 14. Lebensjahr), häufig wechselnde Geschlechtspartner (> 4 in 10 Jahren), Nicht-HPV-Infektionen (z.B. Herpes genitalis, Chlamydien, Gonokokken), niedriger sozioökonomischer Status, mangelnde Sexualhygiene, junges Gebäralter, Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva (> 5 Jahre Östrogen/Gestagen-Kombinationspräparate) und genetische Risikofaktoren (Tumordispositionsgenetik mit bestimmten Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP)) (5).

Protektive Faktoren ergeben sich maßgeblich aus der Vermeidung dieser Risikofaktoren wie der Einhaltung von Nikotinkarrenz oder dem Schutz vor sexuell übertragbaren Infektionen.

1.3. HPV- assoziierte Kanzerogenese & Histologie

Experimente zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Infektion einer Zelle mit humanen Papillomviren und der Kanzerogenese begannen bereits 1972 unter Harald zur Hausen (9). Heute gilt als gesichert, dass bei nahezu allen (95%-100%) malignen Veränderungen des Gebärmutterhalses persistierende Infektionen mit bestimmten humanen Papillomviren nachgewiesen werden. Papillomaviridae sind kleine DNA-Viren mit zirkulärem Genom, die ausschließlich dermale oder mukosale Plattenepithelien befallen. Neben der inzwischen sehr gut untersuchten Rolle von HPV in der Zervixkarzinogenese spielen in Abhängigkeit der infizierten Regionen humane Papillomviren eine ursächliche Rolle in der Entstehung von Vulva-, Vagina-, Penis- und Kopf-/Hals-Neoplasien (10). Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch direkten Haut- bzw. Schleimhautkontakt mit der infizierten Genitalregion des Geschlechtspartners oder der Geschlechtspartnerin. Aufgrund der Resistenz gegenüber Austrocknung vermutet man jedoch auch die Möglichkeit der Schmierinfektion über kontaminierte Oberflächen (11).

In der Zervixkarzinogenese stellen persistierende HP-Viren einen notwendigen Risikofaktor dar (5, 12) und sind kausal in der Genese von Zervixkarzinomen (9, 13). Von insgesamt 176 verschiedenen identifizierten HP-Viren infizieren ca. 40 die Zervix uteri. Die Karzinogenität der einzelnen Viren differiert jedoch in Abhängigkeit davon, ob nach Infektion der zervikalen Wirtszelle Onkogene wie die sogenannten „early genes“ „E6“ und „E7“ überexprimiert werden. Diese Onkoproteine inaktivieren unter anderem Tumorsuppressorgene wie p53 oder pRb, deregulieren den Zellzyklus und aktivieren die Proliferation (siehe Abbildung 3) (14). Daher unterscheidet man Hochrisiko- (engl. "high-risk") bzw. onkogene Viren von Niedrigrisiko- (engl. "low-risk") Viren. Letztere verursachen benigne, meist anogenitale Neoplasien wie beispielsweise Feigwarzen (*Condyloma accuminata*) oder niedriggradige zervikale Dysplasien (11). Aufgrund des Nachweises in zahlreichen großen epidemiologischen Studien gelten heute insgesamt 12 HPV-Typen als gesichert onkogen. Hierzu zählen die HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59. Bei 13 weiteren HPV-Typen (HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 85, 97) vermutet man aufgrund phylogenetischer Verwandtschaft ebenfalls eine Hochrisiko-Dignität. Allerdings liegt hierzu nur eine geringe Anzahl epidemiologischer Studien vor (11, 12, 15, 16). Abbildung 2 demonstriert die molekularen und histologischen Mechanismen der HPV-Kanzerogenese.

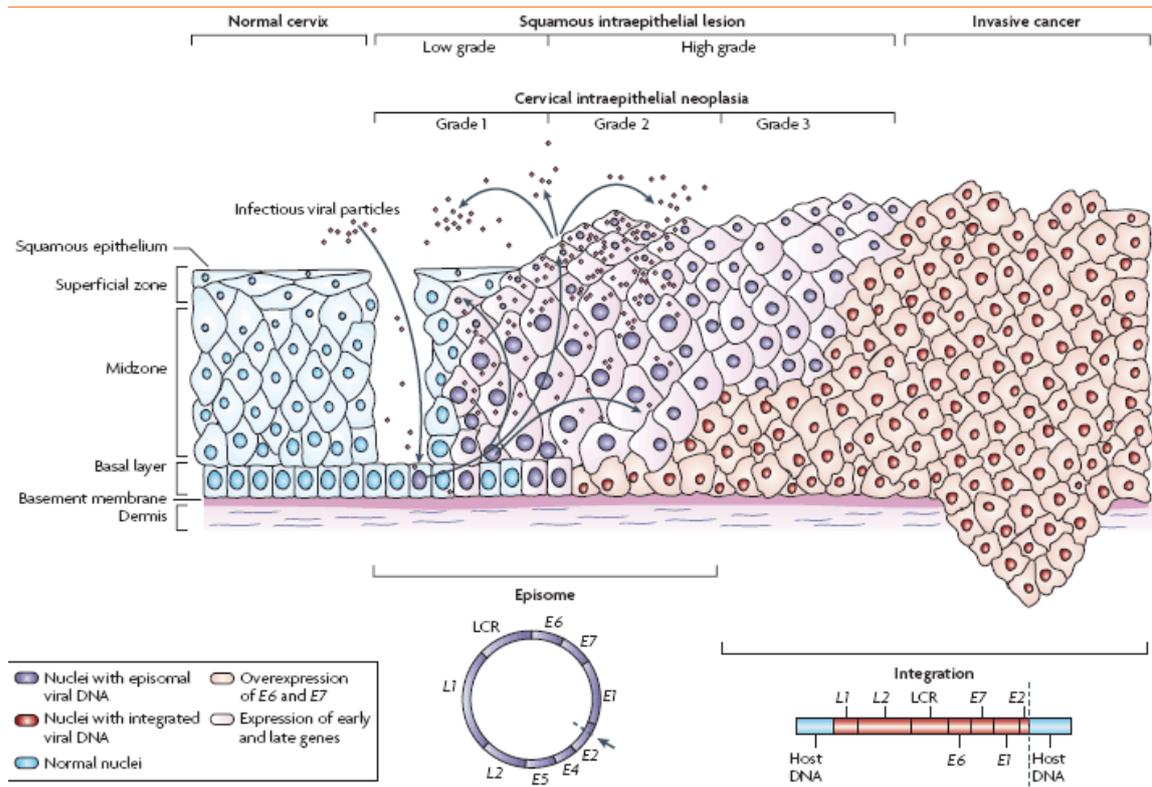


Abbildung 2 HPV-assoziierte Kanzerogenese der Zervix uteri.

Infektion der Basalzellschicht (basal layer) über Mikroläsionen (z.B. durch Geschlechtsverkehr). Expression der "early genes" E1, E2, E4, E5, E6, E7 und Replikation der viralen, episomalen DNA (lila). In höher gelegenen Epithelschichten (Midzone/Superficial Zone) Expression der "late genes" L1 und L2 zur Bildung des Viruskapsids und damit Bildung und Elimination neuer Viren, die ihrerseits neue Infektionen hervorrufen. Die Entwicklung mikroinvasiver und invasiver Epitheldysplasien (rechts im Bild) ist mit einer Integration der viralen DNA in die Wirts-DNA („Host-DNA“), Aktivierung der Zellproliferation und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (p53, pRb) assoziiert (Quelle: Nature Review Cancer, The natural history of HPV infection 2007 (17))

In einer Metaanalyse untersuchten Bruni et al unauffällige zytologische Abstriche auf HPV und wiesen eine weltweit durchschnittliche HPV-Prävalenz von 11,7% nach. Die Regionen mit den höchsten Prävalenzen waren dabei die Subsahara (24,0%), Osteuropa (21,4%) und Lateinamerika (16,1%). Die fünf häufigsten Subtypen waren HPV-16 (3,2%), HPV-18 (1,4%), HPV-52 (0,9%), HPV-31 (0,8%) und HPV-58 (0,7%) (18). Von den genannten Hochrisiko-Viren ist HPV 16 hinsichtlich der Prävalenz das häufigste Virus im Rahmen der Karzinogenese zervikaler (intraepithelialer) Neoplasien. An zweiter Stelle steht HPV 18, das zudem in der Ätiologie der zervikalen Adenokarzinome eine größere Rolle spielt (12, 19). Zahlreiche weitere globale epidemiologische Studien identifizierten aufgrund der Häufigkeit die Typen HPV 16 und 18 als die Hauptrisikoviren für Gebärmutterhalskrebs (9, 12).

70% der Frauen, die mit HPV infiziert werden, eliminieren aufgrund einer effektiven Immunantwort das Virus innerhalb einer gewissen Zeit wieder, ohne dass dabei bleibende neoplastische Veränderungen entstehen (11). Erst die persistierende, länger als sechs Monate andauernde Infektion kann zur Entwicklung höhergradiger intraepithelialer Neoplasien oder invasiver Läsionen führen, wobei Immunsuppression (z.B. im Sinne einer Organtransplantation, HIV-Infektion, Rauchen etc.) einen entscheidenden Risikofaktor darstellt (14).

Die Neoplasien entstehen an Übergangsepithelien wie der Linea dentata des Anogenitalbereichs oder der zervikalen Transformationszone, da hier aufgrund des höheren Zellumsatzes das Gewebe und insbesondere Basalzellen HPV-suszeptibel sind. Die Transformationszone der Cervix uteri ist der Übergang des nicht-verhornenden Plattenepithels der Ektozervix in das endozervikale Zylinderepithel (11). Die WHO unterscheidet drei pathologische Subtypen des Zervixkarzinoms (20):

- I. Plattenepithelkarzinome: Mit einer Prävalenz von 70-80% ist dies der häufigste Subtyp (20). Die immer plattenepithelialen Karzinomfrühstadien (CIN) liegen in der Transformationszone. Darauf folgende Invasionsmuster sind das Carcinoma-in situ, das die Basalmembran noch respektiert, das Mikrokarzinom (Stromainvasion <5mm, Ausdehnung <7 mm) und das klinisch exo-/endophytisch oder ulzerierend wachsende Makrokarzinom (21). In nahezu 100% sind Plattenepithelkarzinome und dessen Präkanzerosen mit einer high-risk HPV-Infektion vergesellschaftet.
- II. Adenokarzinome: Diese Karzinome sind seltener, meist endozervikal lokalisiert und mit einer Prävalenz von 10-15% beschrieben. Hier liegt in 90-100% eine HPV high-risk Infektion vor, wobei häufiger HPV-Typ 18 beobachtet wird. Dies geht dann mit einer schlechteren Prognose einher (20). Vorläuferläsion ist das Adenocarcinoma in situ (ACIS). Zervikale Adenokarzinome unterscheiden sich von endometrialen Adenokarzinomen durch eine CEA-Expression (5, 21).
- III. Andere: Diese Gruppe beinhaltet neuroendokrine Tumore (Karzinoide, neuroendokrine Karzinome) und undifferenzierte Karzinome; sie sind selten und entstehen HPV-unabhängig (20).

1.4. Definition des Zervixfrühkarzinoms

Üblicherweise werden in der gynäkologischen Onkologie neoplastische Veränderungen des Gebärmutterhalses anhand der TNM-Klassifikation und der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) typisiert. Anhand der Ergebnisse der klinisch-gynäkologischen Untersuchung, einer geeigneten Bildgebung sowie entsprechender histopathologischer Untersuchungen (TNM) werden insgesamt vier FIGO-Stadien unterschieden, wobei die FIGO-Stadien weitestgehend den T-Stadien der TNM-Klassifikation entsprechen (vgl. Abbildung 3).

Berücksichtigt werden die Tumorgöße und Begrenzung auf die Zervix, die Infiltration von Vagina, Parametrien, Blase oder Rektum sowie etwaige (nodale) Fernmetastasen. Überblickend unterscheidet man mikroinvasive, also ausschließlich histologisch sichtbare Tumore (bis Stadium T1a2) von makroinvasiven Tumoren (ab Stadium T1b).

Das sogenannte Zervixfrühkarzinom (engl. "early-stage cervical cancer") wiederum ist definiert als invasiver FIGO-IB1-Zervixtumor. Dies entspricht Tumoren, die ausschließlich auf den Gebärmutterhals begrenzt sind, in ihrer größten horizontalen Ausdehnung weniger als 2 cm groß sind und die Stromainvasion in die Tiefe zervikalen Gewebes nicht größer als 10 mm ist (22). Die Stromainvasion ist definiert als Invasionstiefe gemessen von der Epithel-Stroma-Grenze bis zum tiefsten Punkt der Invasion (23). Zervixkarzinome im Frühstadium weisen zudem keine angiovaskuläre Infiltration (V) und keine nodale Metastasierung auf (pN0).

Bis 2019 integrierte das FIGO-IB1-Stadium noch alle Zervix-Tumore bis 4 cm. Aufgrund zahlreicher klinischer Studien zum operativen Management und zur Prognose wurde die zuletzt im Jahr 2009 modifizierte FIGO-Klassifikation 2019 überarbeitet und vorgestellt. Insbesondere fand hierbei die Subkategorisierung der makroinvasiven Karzinome, die auf die Zervix begrenzt sind statt und es wurde z.B. das FIGO IB3-Stadium eingeführt (24). Vergleiche hierzu Abbildung 3.

Tab. 1 FIGO-Klassifikation des Zervixkarzinoms 2019 und ihre mögliche Entsprechung im TNM. (Nach Bathla et al. [4] und Bathla et al. [5]; siehe Text) ^{a,b}

Kategorie	Definition
<i>Carcinoma in situ</i>	
Tis ^c	Carcinoma in situ
<i>Invasive Zervixkarzinome</i>	
FIGO I/T1	Karzinom auf Cervix uteri begrenzt (Infiltration des Corpus uteri nicht stagingrelevant)
<i>Mikroinvasives Zervixkarzinom</i>	
FIGO IA/T1a	Invasives Karzinom, das nur mikroskopisch diagnostiziert werden kann, mit einer Invasionstiefe $\leq 5,0$ mm, horizontale (flächige) Ausdehnung ist dabei irrelevant
FIGO IA1/T1a1	Zervikale Stromainvasion $\leq 3,0$ mm
FIGO IA2/T1a2	Zervikale Stromainvasion $> 3,0$ mm und $\leq 5,0$ mm
<i>Makroinvasives Zervixkarzinom</i>	
FIGO IB/T1b	Invasives Karzinom mit einer Invasionstiefe > 5 mm, beschränkt auf die Cervix uteri
FIGO IB1/T1b1	Zervikale Stromainvasion $> 5,0$ mm und ≤ 2 cm max. Tumorgroße
FIGO IB2/T1b2	Tumorgroße > 2 cm und ≤ 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO IB3/T1b3	Tumorgroße > 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO II/T2	Infiltration des Zervixkarzinoms außerhalb des Uterus, jedoch keine Infiltration bis zur Beckenwand und nicht bis zum distalen (unteren) Drittel der Vagina
FIGO IIA/T2a	Infiltration der oberen zwei Drittel der Vagina, keine parametraner Infiltration
FIGO IIA1/T2a1	Tumorgroße ≤ 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO IIA2/T2a2	Tumorgroße > 4 cm in max. Ausdehnung
FIGO IIB/T2b	Zervixkarzinom mit parametraner Infiltration, mit/ohne gleichzeitig nachweisbarer Infiltration der oberen zwei Drittel der Vagina
<i>Zervixkarzinom mit extrauteriner Ausbreitung</i>	
FIGO III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder infiltrierte das distale Drittel der Vagina und/oder verursacht eine Hydronephrose oder eine funktionslose Niere und/oder umfasst Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten
FIGO IIIA/T3a	Tumor breitet sich bis in das untere Drittel der Vagina aus ohne Einbeziehung der Beckenwand
FIGO IIIB/T3b	Ausbreitung bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder tumorbedingt nicht funktionstüchtige Niere ^d
FIGO IIIC/N1	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten ungeachtet der Tumorgroße und -ausbreitung ^d
FIGO IIIC1/N1a	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten ^d
FIGO IIIC2/N1b	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind oder nicht)
FIGO IV	Das Karzinom überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens oder infiltrierte die Schleimhaut von Harnblase oder Rektum (durch Biopsie gesichert; der zystoskopische Nachweis eines bullösen Ödems reicht nicht aus, um den Fall als FIGO IV/T4 zu klassifizieren)
FIGO IVA/T4	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
FIGO IVB/M1	Fernmetastasen

^a Wenn Zweifel bei der Stadiengruppierung bestehen, soll immer das jeweils niedrigere Stadium angenommen werden (Bathla et al. [4])
^b Die endgültige Stadiengruppierung soll erst erfolgen, wenn alle Untersuchungsergebnisse vorliegen (Bathla et al. [5])
^c Von der FIGO ist das Carcinoma in situ seit 2009 nicht mehr aufgeführt und auch nicht in die FIGO-Klassifikation von 2014 wieder aufgenommen worden (s. Abschn. „Carcinoma in situ“)
^d Von der FIGO 2019 wurde vorgeschlagen, durch das Hinzufügen der Notation „r“ (Bildgebung) und „p“ (Pathologie) die Methode zu indizieren, mit der der Befund erhoben wurde

Abbildung 3 FIGO-Klassifikation von 2019 mit den entsprechenden TNM-Stadien (Quelle: Horn LC et al [The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?] in „Der Pathologe“, 2019 (24))

1.5. Diagnostik des Zervixfrühkarzinoms

Die Diagnostik des Zervixkarzinoms und seiner Vorläuferläsionen ist komplex und international aufgrund verschiedener Verfügbarkeiten diagnostischer Methoden uneinheitlich. Auch 2020 bleibt das Zervixkarzinom jedoch das einzige gynäkologische Karzinom, welches vor allem klinisch diagnostiziert und in die o.g. Stadien eingeteilt und therapiert wird. Grundsätzlich beinhaltet die Zervixkarzinomdiagnostik folgende Lokaldiagnostik:

- Klinisch-gynäkologische Untersuchung
- PAP-Abstrich
- HPV-Typisierung
- Kolposkopie
- histologische Sicherung per Probebiopsie der Portio uteri, endozervikaler Kürettage oder Konisation

Zur Festlegung der lokoregionären Ausbreitung bzw. einer etwaigen Fernmetastasierung finden bildgebende Verfahren Anwendung:

- transvaginaler Ultraschall
- Nephrosonographie
- Pelvine Magnet-Resonanz-Tomografie
- Computertomografie des Thorax, Abdomens und des Beckens

Gemäß der S3-Leitlinie besteht aktuell keine zwingende Empfehlung für eine CT- oder MRT Diagnostik bei Zervixfrühkarzinomen. Diese wird erst ab dem FIGO IB2-Stadium empfohlen.

1.6. Überblick über die primären Therapien des Zervixkarzinoms

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2014 (5) sowie internationale Leitlinien der European Society for Medical Oncology (20) (ESMO) definieren stadienabhängige Therapieempfehlungen, die als Standard gelten sollen und hier kurz dargestellt werden, da die Therapie zervikaler Tumore sehr komplex ist.

Darüberhinaus muss immer ein individuelles und interdisziplinäres Prozedere gewählt werden. Grundlegende Faktoren, die die Differentialtherapie beeinflussen sind: Familienplanung/Kinderwunsch, bestehende Schwangerschaft, Menopausenstatus (für die Entscheidung des Ovarerhalts bei operativer Therapie), Allgemeinzustand und Operationsfähigkeit sowie die therapielevanten (histopathologischen) Risikofaktoren des Zervixkarzinoms.

Prinzipiell wird zwischen primär operativer Therapie oder primärer kombinierter Radiochemotherapie unterschieden. In den FIGO- Stadien I und II spielt dabei die primär operative Therapie eine entscheidende Rolle, wobei ab späteren FIGO-Stadien (meist ab IIA2) keine Empfehlung für ein primär operatives Vorgehen ausgesprochen wird und die primäre simultane Radiochemotherapie bevorzugt wird (5).

Zwei Aspekte haben einen Einfluss auf die Frage einer primären Operation versus primärer Radiochemotherapie: auf der einen Seite gehört hierzu das Vorhandensein unten genannter histologischer Risikofaktoren, auf der anderen Seite ist die mögliche Metastasierung in pelvine bzw. paraaortale Lymphknoten ein etablierter prognose- und therapierelevanter Risikofaktor. Letzterer wird zumeist mittels eines operativen Stagings in Form einer pelvinen Lymphonodektomie (LNE) mit Schnellschnittuntersuchung ermittelt. Die Wichtigsten der o.g. prognoseverschlechternden histologischen Faktoren sind (neben der T-, N-, M- und R-Klassifikation) die Tumgröße >4cm, die Lymphgefäßinfiltration (L1) sowie die angiovaskuläre Invasion (V1), der Grad der Entdifferenzierung bzw. das Grading (G3), der Subtyp neuroendokrines Karzinom. Hinsichtlich der Therapiewahl werden keine Unterscheidungen zwischen Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen getroffen.

Adjuvante Radiochemotherapie-Konzepte sollten nur dann erfolgen, wenn postoperativ eine Hochrisiko-Konstellation besteht, unter der das Rezidivrisiko erhöht ist. International werden mehrere Risikofaktoren diskutiert, gesichert sind jedoch die postoperativ histologisch festgestellte ausgedehnte Parametrien-Infiltration, Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen oder nicht freie Resektionsränder (R1).

Grund für die nicht standardmäßige Durchführung einer adjuvanten Radiochemotherapie sind die in mehreren Studien nachgewiesenen Langzeitkomplikationen (v.a. urologische Probleme(25)) und die erhöhte Morbidität dieser trimodalen Therapie (5, 26).

Für neoadjuvante Therapiekonzepte besteht aktuell eine unklare Datenlage und bisher konnten keine klaren Vorteile gegenüber einem primär operativen bzw. radio(chemo)therapeutischem Vorgehen beobachtet werden (5, 27, 28).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die primäre simultane Radiochemotherapie der primär operativen Therapie ausschließlich bei präoperativ nachgewiesenen Risikofaktoren (L1, V1, G3, R1, neuroendokrines Karzinom, Größe >4cm), intraoperativem pelvinen pN1-Befund und FIGO \geq IIB vorgezogen wird.

1.7. Primäre Therapieprinzipien des Zervixfrühkarzinoms

Betrachtet man die Frühstadien, so steht die primär operative Therapie im Vordergrund, um die es in dieser Arbeit hauptsächlich geht. In der Vergangenheit wurden Frauen mit diagnostiziertem Zervixfrühkarzinom mehrheitlich hysterektomiert, was eine zukünftige Schwangerschaft unmöglich machte. Das statistische Bundesamt in Deutschland verzeichnet seit einigen Jahren einen stetigen Anstieg des durchschnittlichen Alters erstgebärender Mütter (2015: durchschnittlich 31,0 Jahre) (29).

Wie oben dargestellt, verjüngt sich gleichzeitig das Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms und weltweit wird nahezu die Hälfte aller Patientinnen vor dem 40. Lebensjahr mit einem Zervixtumor \leq 4cm (=FIGO IB1) diagnostiziert (30). Ebenso zeigte eine große britische Studie 2016, dass ca. 60% der 25-34 jährigen, fertilen Frauen mit einem Zervixkarzinom im Frühstadium FIGO IA diagnostiziert werden (31). Diese Faktoren ergeben ein Kollektiv aus Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Diagnose „Zervixkarzinom“ bzw. „Zervixfrühkarzinom“ einen prospektiven Kinderwunsch äußern und damit fertilitätserhaltend operiert werden müssen.

Nicht zuletzt spielen neben der reproduktiven Komponente „Kinderwunsch“ auch psychische und psychosexuelle Faktoren eine wesentliche Rolle bei der operativen Krebstherapie gynäkologischer Tumore.

Signifikant ist, dass Infertilität zu Symptomen von Depression, zu Angst- und Körperbildstörungen sowie zum subjektiv wahrgenommenen Verlust sexueller Attraktivität als Geschlechtspartnerin führen kann. Infertilisierende Operationen können die Lebensqualität also in bestimmten Konstellationen erheblich herabsetzen (32, 33). Infolgedessen unterscheidet man in der chirurgischen Therapie zwischen Fertilitätserhalt bei Kinderwunsch und abgeschlossener Familienplanung (5, 20).

1.7.1. Therapie des Zervixfrühkarzinoms bei abgeschlossener Familienplanung

Patientinnen ohne Kinderwunsch oder mit bereits abgeschlossener Familienplanung sollen gemäß der S3-Leitlinie im Stadium FIGO-IA1 und bei nicht vorhandenen Risikofaktoren (L1, V1, G3, neuroendokrines Karzinom) einfach hysterektomiert werden. Eine Lymphonodektomie ist nicht erforderlich. Liegen allerdings mehrere Risikofaktoren vor oder beträgt die Stromainvasionstiefe mehr als 3mm (=FIGO-IA2), wird eine radikale Hysterektomie samt pelviner Lymphonodektomie empfohlen. „Radikal“ impliziert hier die Resektion der Parametrien sowie einen Teil der zervixnahen Scheide, der sog. „Scheidenmanschette“.

Ob die verschiedenen Zugangswege und Techniken der (radikalen) Hysterektomie (vaginal, abdominal, laparoskopisch, roboterassistiert) aus onkologischer Sicht hinsichtlich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens prinzipiell als gleichwertig anzusehen sind, ist Gegenstand aktueller gynäkologischer Forschung. Seit Publikation der LACC-Studie in 2018 (Vergleich zwischen minimalinvasiver versus offen-abdomineller Chirurgie) bestehen Zweifel an der Gleichwertigkeit der onkologischen Sicherheit minimalinvasiver Zervixkarzinom-Operationen (34). Die Verfahren unterscheiden sich jedoch hinsichtlich intra- und postoperativer Kurz- und Langzeitkomplikationen sowie bezüglich der Hospitalisierungszeiten. Die Entscheidung muss letztendlich individuell mit der Patientin und in Anbetracht der operativen Grundsätze sowie der operativen Kompetenz des jeweiligen Zentrums getroffen werden (5).

1.7.2. Therapie des Zervixfrühkarzinoms bei Fertilitätserhalt/Kinderwunsch

Besteht bei der erkrankten Patientin Kinderwunsch, sollte möglichst Uterus-erhaltend operiert werden. Die fertilitätserhaltende Chirurgie beschränkt sich ausschließlich auf die Anatomie der Zervix uteri bzw. des parazervikalen Gewebes. Zur Verfügung stehen hier die radikale vaginale Trachelektomie (RVT) mit anschließender endozervikaler Kürettage sowie die Konisation mit ebenfalls endozervikaler Kurettage, worauf im Folgenden genauer eingegangen wird.

1.7.3. Die radikale vaginale Trachelektomie

Die radikale vaginale Trachelektomie wurde zuerst von Prof. Daniel Dargent 1994 publiziert und seitdem mehrfach modifiziert. Insgesamt werden über einen transvaginalen Zugang circa zwei Drittel der Zervix uteri inklusive einer kleinen Scheidenmanschette entfernt. Die Fruchtbarkeit bleibt bestehen, da der kraniale Anteil der Zervix samt innerem Muttermund, die Adnexe und das Corpus uteri erhalten bleiben. Ein ausreichend tumorfreier Rand unter Erhaltung des inneren Muttermunds muss dabei gewährleistet sein. Am verbliebenen Isthmus des Gebärmutterhalses wird vorsorglich zur Unterstützung der Neozervix eine permanente Cerclage (nicht-resorbierbares Nahtmaterial) gelegt.

„Radikal“ bedeutet, dass hinsichtlich des Parametriums ähnlich wie bei der Piver II-Hysterektomie vorgegangen wird, d.h. medial der Ureteren werden die Ligg. cardinalia sowie die Ligg. sacrouterinae samt parametranem lymphatischem Gewebe teilresiziert. Die Neozervix wird an die verbliebene Vagina mittels Sturmdorfnähten readaptiert. Dies führt dazu, dass eine Einziehung der Vaginalhaut in die Zervix verhindert wird, wodurch die in der Nachsorge durchgeführte kolposkopische Beurteilung des vaginalen und endozervikalen Epithels möglich wird (22, 35, 36).

Dem vaginalen Eingriff geht eine laparoskopische, seltener abdominale oder jüngst auch roboter-assistierte pelvine Lymphadenektomie bzw. Sentinel-Lymphonodektomie (37) mit Schnellschnittuntersuchung zur Evaluation einer etwaigen Metastasierung (pN0/pN1) voraus.

Jedes der unterschiedlichen Verfahren birgt Vor- und Nachteile. Zu beachten sind dabei die Lymphknoten von der Iliakalbifurkation entlang der Aa. iliacaе externaе bis zum inneren Leistenring, die Lymphknoten im Fettgewebe der Fossa obturatoria sowie jene entlang der Vasa und des N. obturatorius. Zusätzlich erfolgt eine ausführliche Inspektion der Peritonealhöhle, des Uterus und der Adnexe bevor der vaginalen Teil begonnen wird. Bei jedwedem Hinweis auf Metastasierung muss die Operation abgebrochen werden. Bei fehlender Metastasierung folgt der vaginale Teil.

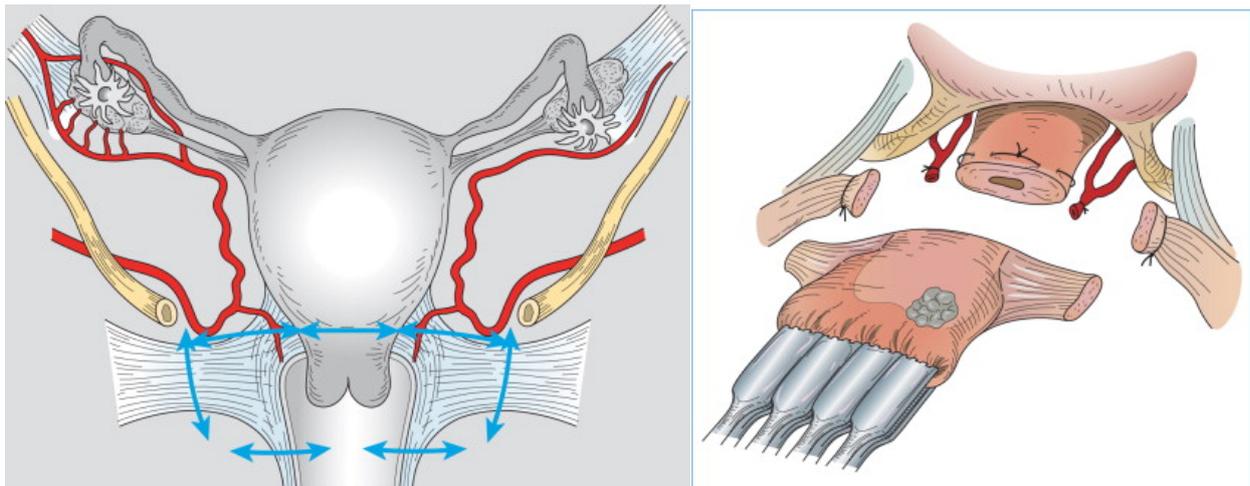


Abbildung 4 Schematische Übersicht über die Radikale Vaginale Trachelektomie (RVT).
 Links: gelb: Ureteren, rot: Aa.uterinae mit abgehenden zervikalen Ästen (Aa. cervikovaginales), blau: Darstellung des Resektionsausmaßes; rechts: Zustand nach Resektion und gelegtem Cerclage-Faden (Quelle: Cosson, Vaginale Chirurgie, 2007 (35))

1.7.4. Aktuelle Indikationen für die RVT und onkologisches Outcome

Basierend auf histologischen und prognostischen Parametern kann in interdisziplinärer Zusammenarbeit bei der Zervixfrühkarzinom-Patientin mit prospektivem Kinderwunsch unter folgenden Bedingungen eine RVT durchgeführt werden: Laut aktueller S3-Leitlinie und mehreren großen Studien der letzten Jahre (22, 36, 38-40) sind die Stadien FIGO IA1 L1 V0, FIGO IA2 L0 V0 oder FIGO-Stadium IB1 L0 V0 \leq 2cm bei Stromainvasion weniger als 10mm fertilitätserhaltend operabel und hinsichtlich des onkologischen Outcomes mit dem der radikalen Hysterektomie gleichzusetzen. Dies betrifft sowohl die Rezidivhäufigkeit (beträgt ca. 2-5%), wie auch die Mortalität (3-6%) beider Verfahren (38, 41).

Analog zu den o.g. histopathologischen Risikofaktoren ist hingegen bei angiovasculärer Infiltration (V1), neuroendokrinen Karzinomen, tumorbehafteten pelvischen Lymphknoten (pN1), einer TumorgroÙe > 2 cm und einer Bindegewebsinvasion über 10 mm keine onkologische Sicherheit der RVT gegeben. In diesen Fällen sollte radikal hysterektomiert oder radiochemotherapiert werden (5, 38, 40).

Nichtsdestotrotz spielen die Qualität der Operation und die Sachkompetenz des Gynäkoonkologen eine entscheidende Rolle für das onkologische Ergebnis, die Morbidität wie Mortalität und nicht zuletzt für den Verlauf nachfolgender Schwangerschaften (38, 41).

1.7.5. Fertilität, Abortrate und Schwangerschaftsoutcome nach RVT

Der Erhalt der reproduktiven Funktion ist ein Vorteil der RVT in der gynäkologischen Krebstherapie, obwohl bei einigen Frauen in den ersten postoperativen Jahren der Kinderwunsch zunächst in den Hintergrund tritt (38, 42).

Operationsbedingte Faktoren, die die Fertilität beeinflussen können, sind Zervikalkanalstenosen, eine geringere Menge an Zervikalschleim, Adhäsionen oder eine verminderte Durchblutung von Uterus, Tuben und Ovarien (38). Ob die Fertilität nach RVT tatsächlich herabgesetzt ist, wird in der Literatur kritisch diskutiert und die Daten variieren zwischen 30-80% (36, 42-44). Ein großes Patientenkollektiv wurde an der Berliner Charité behandelt und Langzeit-beobachtet: Hauseigene Daten zeigten in Abhängigkeit sich verändernder Kinderwünsche nach der Operation eine relativ große Schwangerschaftsrate von 65,8%. Die Früh- und Spätabortrate nach RVT bezifferten Speiser et al (2011) und Mangler et al (2012) mit 8,3% bzw. 5%, welche damit niedrig lagen (42).

Probleme finden sich demnach weniger in der Schwangerschaftsentstehung und Frühschwangerschaft, sondern mehr in der Aufrechterhaltung der intakten Schwangerschaft: Frühgeburten, laut WHO definiert als Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW), treten in über der Hälfte aller Schwangerschaften nach RVT auf, womit das Risiko hierfür deutlich erhöht ist.

Patientinnen müssen dementsprechend darüber informiert werden, dass es vor allem aufgrund von Zervixinsuffizienz, vorzeitigem Blasensprung mit Amnioninfektionssyndrom und vorzeitiger Wehentätigkeiten zu Frühgeburtlichkeit kommen kann. In Bezug auf die Morbidität ist zu erwähnen, dass Frühgeborene von Frauen nach RVT jedoch kein schlechteres postnatales Outcome haben als jene, die von nicht-trachelektomierten Müttern geboren wurden (44). Aufgrund der permanenten Cerclage ist als Geburtsmodus die Sectio cesarea obligat.

Stand 2013 wurden weltweit etwa 1000 Frauen radikal trachelektomiert, die über 300 Mal schwanger wurden. 90% der Frühgeburten traten nach der 28. Schwangerschaftswoche auf. Jede Schwangerschaft nach RVT ist folglich eine Risikoschwangerschaft und sollte dementsprechend engmaschig beobachtet und behandelt werden. Hierfür wurden an anderer Stelle von Speiser et al konkrete Empfehlungskonzepte entwickelt. (38)

1.7.6. Die Konisation mit endozervikaler Kürettage

Die einfache Konisation (SC), also die operative Entnahme eines Gewebekegels (Konus) am äußeren Muttermund ist eine fertilitätserhaltende chirurgische Maßnahme zur Entfernung dysplastisch oder maligne veränderten Gewebes, welche im Vergleich zur Trachelektomie schneller und einfacher durchzuführen ist. Wie bei der Trachelektomie erfolgt im Rahmen der Behandlung invasiver Zervixkarzinomstadien vor dem Eingriff ein minimalinvasives Staging pelviner Lymphknoten zur Beurteilung einer etwaigen Metastasierung. Wird per Schnellschnitt-Untersuchung ein pN1- Status festgestellt, ist die Konisation keine adäquate Therapieoption (s.o.).

Technisch gesehen wird der häufigste Ort für Dysplasien, die Transformationszone, inklusive aller sonst kolposkopisch verdächtiger dys- bzw. neoplastisch veränderter Zervixareale entfernt. Dies kann prinzipiell per Skalpell (Messerkonisation), elektrischer Schlinge (engl. "loop electrical excision procedure" (LEEP) bzw. "large loop excision of the transformation zone" (LLETZ)) oder per Laser durchgeführt werden.

Am stärksten verbreitet ist heutzutage wegen weniger Früh- und Spät komplikationen die LEEP, die 1989 erstmals beschrieben wurde (45, 46). Vorteilhaft bei der LEEP ist, dass mit Hochfrequenzstrom reseziert und gleichzeitig mit monopolarer Koagulation eine Blutstillung erreicht werden kann. Unter kolposkopischer oder VITOM®-exoskopischer Sicht (47) erfolgt zunächst die Exzision eines großen, äußeren Konus, der alle jodnegativen Bereiche beinhalten soll. Darauf folgend wird mit einer kleineren Schlinge die Resektion eines endozervikalen Konus unternommen. Eine endozervikale Kürettage zum Ausschluss verbliebener Tumorzellen schließt die Operation ab. Die histologische Beurteilbarkeit des LEEP-Exzidats bleibt dabei weitgehend erhalten. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die diagnostisch-histologische Sicherheit durch iatrogene Diathermieschäden oder Gewebstraumatisierung insbesondere der Resektionsränder beeinträchtigt sein kann, was im pathologischen Befundbericht erwähnt werden sollte (48, 49). Während es bei der klassischen Messerkonisation Hinweise auf besseres Erreichen einer R0-Resektion gibt, die wahrscheinlich auf einer sichereren histologischen Beurteilbarkeit der Resektionsränder beruht, besteht gleichzeitig ein höheres Frühgeburtsrisiko im Vergleich zur elektrischen Schlingenkonisation. Dieses Verfahren ist daher in der fertilitätserhaltenden Chirurgie obsolet. Ebenso kommt es bei der Messerkonisation zu mehr Komplikationen durch Nachblutungen (50, 51). Bei der Laserkonisation wird mittels eines Laserstrahls zirkulär inzidiert und anschließend ein Konus aus der Portio herausgelöst (46). Hinsichtlich der onkologischen Sicherheit gilt das Verfahren als gleichwertig zur LEEP und es muss je nach Erfahrung der Operierenden sowie den lokalen Verfügbarkeiten entschieden werden (5).

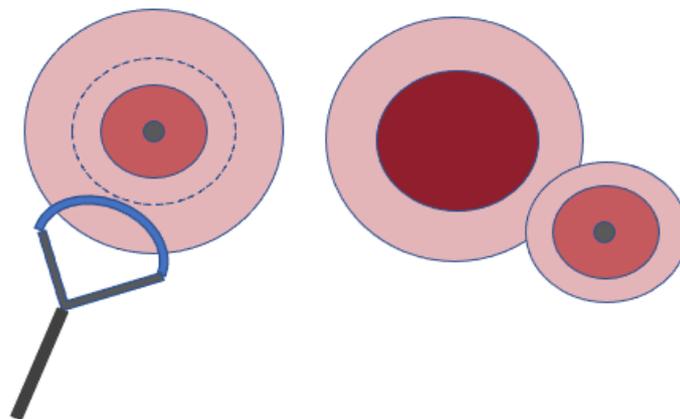


Abbildung 5 LEEP schematisch
Links: Jodprobe und Auswahl der Schlingengröße, rechts: Exzision eines äußeren und dann inneren Konus (hier nicht gezeigt) (Quelle: eigene Darstellung)

1.7.7. Fertilität, Abortrate und Schwangerschaftsoutcome nach Konisation

Die Metaanalyse von Arbyn et al. (2008), 27 Studien von 1960 bis 2007 umfassend, untersuchte die perinatale Morbidität und Mortalität nach Konisation (Messerkonisation vs. LEEP vs. Laserkonisation). Hier wurde gezeigt, dass nach Messerkonisation u.a. signifikant höhere Frühgeburtsraten als nach LEEP registriert werden, sodass die Messerkonisation bereits längere Zeit obsolet ist (51).

Kyrgiou et al verglichen 2016 in einer sehr großen Metaanalyse erneut die drei verschiedenen Formen der Konisation (Messer-, Laser-, LEEP-Konisation), wobei die LEEP insgesamt die geringste Schwangerschaftskomplikationsrate aufwies und am verbreitetsten war. Das relative Risiko für Frühgeburtslichkeit vor der 37. SSW betrug 2.70 (2.14-3.40) für die Messerkonisation, 2.11 (1.26-3.54) für die Laserkonisation und 1.56 (1.36-1.79) für die LEEP (52). Das Risiko einer Frühgeburt war nach einer LEEP damit signifikant erhöht gegenüber Frauen, die keine Operation am Gebärmutterhals hatten, geht jedoch innerhalb der Verfahren mit dem geringsten Risiko einher. Hatten Frauen wiederholte Konisationen, ging das mit einem noch höheren Frühgeburtsrisiko einher (RR 3,78, 13,2% Frühgeburtsrate). Ebenso war nach Konisation das Geburtsgewicht signifikant geringer (RR 1,8), als bei Frauen die keine Operation hatten. Die Ergebnisse der Metaanalyse von Kyrgiou et al. zeigten auch ein deutlich erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung (RR 2,15). Das perinatale Outcome war dabei abhängig von der Größe und Tiefe des Konus: Koni < 10mm zeigten ein geringeres Risiko für Frühgeburtslichkeit als Koni > 10mm (RR 1,46 vs. RR 2,61) (53).

Die Fertilität nach einer Konisation entsprach derer nicht-operierter Frauen. Das Mortalitätsrisiko war in beiden Metaanalysen leicht, aber nicht signifikant erhöht, was durch die erhöhte Frühgeburtsrate erklärt wurde. Die Frühgeburtsraten lagen in den Studien zwischen 6-16%, in der Summe bei 11%.

Eine Studie von Conner et al (2013) gab das Risiko für eine Frühgeburt nach LEEP mit 18,1% an, wobei das Risiko einer Frühgeburt vor der 34. SSW bei 8,7% lag. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass das Intervall von der LEEP bis zum Eintritt der Schwangerschaft *keinen* Einfluss auf das Frühgeburtsrisiko hat. Allerdings scheint das Abortrisiko in den ersten 12 Monaten nach LEEP erhöht zu sein (54).

2016 werteten Bentivegna et al in einer großen systematischen Übersichtsarbeit die verschiedenen fertilitätserhaltenden Therapieoptionen bei Zervixkarzinom in Bezug auf Fertilität und Schwangerschaft aus. Erwartungsgemäß hatte aufgrund der geringeren Radikalität die Konisation im Vergleich mit der RVT eine deutliche und signifikant geringere Frühgeburtenrate (15% vs. 39%) bei in etwa gleicher Schwangerschaftsrate (56 vs. 57 %) (55).

In einer von Zhang et al. erschienenen Metaanalyse wird die Abortrate nach Konisation wegen Zervixfrühkarzinom mit 14,8% beschrieben (56).

1.7.8. Aktuelle OP-Indikationen bei Zervixfrühkarzinom

Evaluiert und als onkologisch sichere Behandlung gilt die Konisation bisher vor allem bei den präinvasiven Läsionen der Zervix (CIN I, II, III, ACIS). Analogieschlüsse gelten laut deutscher S3-Leitlinie für das mikroinvasive FIGO IA1-Zervixkarzinom (Stromainvasion < 3mm, vgl. Abb.3):

Hier ist bei Kinderwunsch eine Konisation mit Zervixkürettage ohne operatives Lymphknotenstaging dann ausreichend, wenn die Resektionsränder frei sind und keine o.g. histologischen Risikofaktoren vorliegen (neuroendokrines Karzinom, G3, Lymphangiosis, und Hämangiosis).

Ebenso kann die Konisation mit anschließender Zervixkürettage bei FIGO-IA2 (Stromainvasion >3-5 mm, Ausbreitung >7mm) und FIGO-IA1-Karzinomen mit Vorliegen ungünstiger histologischer Risikofaktoren erwogen werden, wenn vorher ein operatives Lymphknotenstaging eine pelvine Metastasierung ausgeschlossen hat (5). Wie oben erwähnt, kann in den letztgenannten Fällen auch eine RVT erfolgen. Die jeweiligen Chancen und Risiken müssen mit der Patientin diskutiert werden. Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über die aktuelle stadiengerechte Therapie des Zervixfrühkarzinoms gemäß der deutschen S3-Leitlinie von 2014.

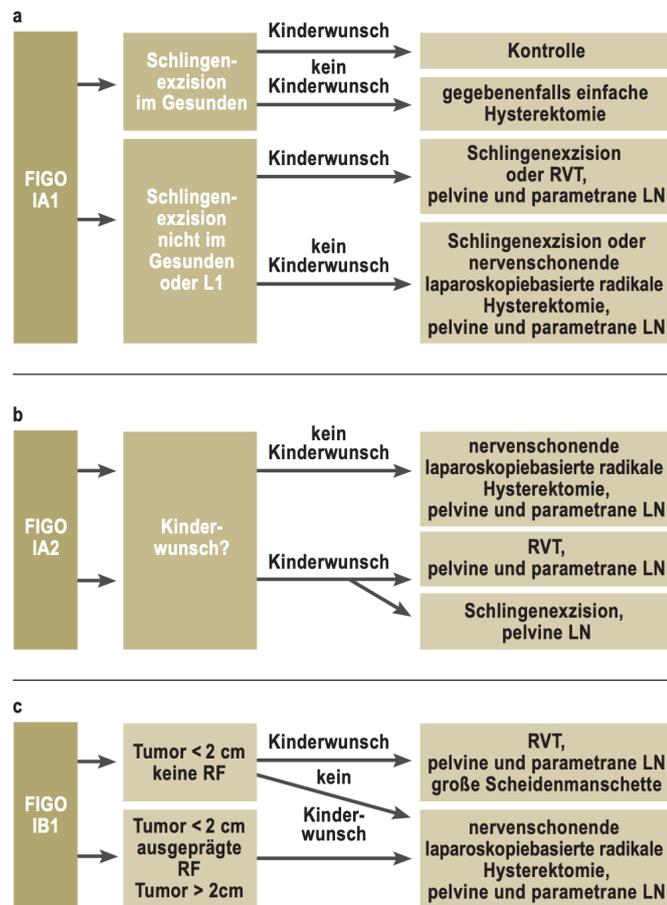


Abbildung 6 Aktuelle stadiengerechte Therapie des Zervixfrühkarzinoms.

Modifiziert nach AWMF online - S2 Leitlinie Onkologie/Gynäkologie: Zervixkarzinom Nr.: 32/033 und Speiser et al. RF = Risikofaktoren (s.o.), LN = Lymphonodektomie (Quelle: Speiser DK et al, Radikale vaginael Trachelektomie, Deutsches Ärzteblatt 2013 (38))

1.8. FIGO 1b1 < 2cm: Parametrienentfernung notwendig?

Wie oben beschrieben werden nach der derzeitigen deutschen, leitliniengerechten Therapie Frauen mit Kinderwunsch und FIGO 1b1-Zervixfrühkarzinomen < 2 cm fertilitätserhaltend per RVT operiert. Aufgrund der Tatsache, dass in vielen histologischen Trachelektomie-Präparaten kein Resttumorgewebe mehr gefunden werden konnte, nachdem die Frauen zuvor eine Konisation erhalten hatten, stellte man sich in der Vergangenheit bereits häufiger die Frage nach der Notwendigkeit der radikalen Resektion parametranen Gewebes in dieser Konstellation.

In mehreren retrospektiven Studien (36, 57-59) der vergangenen Jahre wurde bereits postuliert, dass unter bestimmten „low-risk“ Voraussetzungen auch diese Frauen konservativer und weniger radikal operiert werden können: Ramirez et al zeigten in einer Metaanalyse von insgesamt sieben bis dato verfügbaren retrospektiven Studien, dass bei FIGO 1b1 < 2cm – Karzinomen, die lediglich einer einfachen Konisation mit pelvinem Lymphknotenstaging und damit ohne Parametrienentfernung eine vergleichbare onkologische Sicherheit vorliegt (58, 60).

Wohlgemerkt müssen diese Patientinnen aber sorgfältig ausgewählt werden und sollten keine prognostisch ungünstigen Risikofaktoren aufweisen. Diese Risikofaktoren werden in der deutschen S3-Leitlinie genauer charakterisiert und können dort hinsichtlich ihrer Evidenz einzeln nachgelesen werden. Zusammenfassend seien hier die wichtigsten genannt: Etabliert prognostisch ungünstig sind: neuroendokrine Karzinome, per se höheres Tumorstadium bzw. die Tumorgöße, tiefe Stromainfiltration, Nachweis pelviner Lymphknotenmetastasen (pN1) sowie der Nachweis einer angiovaskulären Infiltration (V1).

Als prognostisch unklar bis eher ungünstig wird bei bisher fehlender ausreichender Evidenz der lymphovaskuläre Infiltrationsstatus (L1) sowie das Grading (G1-G3) betrachtet. Eine untergeordnete prognostische Relevanz kommt der Unterscheidung zwischen Platten- und Adenokarzinom zu. Beide Entitäten werden bis dato gleichwertig therapiert (49).

Die aktuelle Literatur demonstriert, dass nach Ausschluss der hier genannten prognostisch ungünstigen Risikofaktoren, also bei geeigneter Tumorbiologie und bei Wunsch nach Fertilitätserhalt die „Low-Risk-Zervixfrühkarzinom-Patientin“ von der konservativen, weniger radikalen Zervixchirurgie profitieren könnte, was Zweck und Thema dieser Studie sein soll. Der entscheidende Vorteil der Konisation im Vergleich zur RVT liegt dabei in der o.g. Reduktion von Schwangerschaftskomplikationen im Sinne der niedrigeren Frühgeburtsrate. Da bisher jedoch große, prospektiv-randomisierte Studien zu dieser Fragestellung nicht existieren, initiierten wir die „SIMRA-Studie“.

1.9. SIMRA-Studie: SIMple versus RAdikal

Die folgende Dissertation erfolgt im Rahmen der SIMRA-Studie („simple“ versus „radikal“). Hierbei handelt es sich um eine prospektive und randomisierte, multizentrische und kontrollierte Therapieoptimierungsstudie zur Untersuchung der operativen Therapie bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom bis FIGO 1b1 < 2cm ohne prognostische Risikofaktoren und bestehendem Kinderwunsch bzw. Wunsch nach Fertilitätserhalt.

Verglichen werden Patientinnen mit einer einfachen Konisation (Arm A, „simple“) mit jenen, die eine RVT (Arm B, „radikal“) erhalten. Die Haupthypothese der Studie besteht in der Annahme, dass in Arm A eine nachfolgend geringere Frühgeburtlichkeitsrate und ein besseres Schwangerschaftsoutcome bei gleichem onkologischem Outcome erwartet wird.

Der Unterschied in beiden Therapiearmen dieser Studie liegt in der operativen Therapie: Nach laparoskopischem Lymphknotenstaging in beiden Armen wird im RVT-Arm das parazervikale Parametrium mitentfernt. Die Notwendigkeit dieser Parametrienentfernung bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinom soll geprüft werden.

Die Patientinnen, die in den Arm der RVT randomisiert werden, werden der derzeitigen deutschen leitliniengerechten Therapie unterzogen. Gemäß der aktuellen deutschen Therapieleitlinien ist die weniger radikale, aber mit besserem Schwangerschaftsoutcome verbundene Konisation lediglich bis zum mikroinvasiven FIGO-Stadium IA2 empfohlen (vgl. Abb. 10).

Unter der Annahme, dass bei gleichem onkologischem Outcome im Konisations-Arm signifikant weniger Schwangerschaftskomplikationen entstehen, ist der primäre Endpunkt der SIMRA-Studie die Frühgeburtlichkeitsrate (Partus vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche).

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die Auswertung des primären Endpunktes der SIMRA-Studie findet an anderer Stelle in einigen Jahren nach Abschluss der Studie statt. Im Rahmen dieser Dissertation erfolgt eine erste Auswertung aller bisherigen Studienergebnisse der SIMRA-Studie aller Patientinnen, die im Zeitraum Mai 2014 bis September 2018 am Charité Campus Mitte und im Sana Klinikum Berlin Lichtenberg eingeschlossen worden sind und bis März 2021 beobachtet wurden. Die Fragestellungen dieser Dissertation beziehen sich vor allem auf die Operationen selbst und soll Antworten auf folgende Fragen geben:

Gibt es Unterschiede in:

- a) den intra- und perioperativen Komplikationen
- b) den kurzfristigen postoperativen Komplikationen und Komplikationen im Follow-up
- c) dem rezidivfreien Überleben
- d) dem Gesamtüberleben

Ferner sollen erfasst werden:

- e) postoperative Schwangerschaftsereignisse (Anzahl der Schwangerschaften, Abortraten, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Schwangerschaftskomplikationen)

3. Material und Methoden

3.1. Studientyp und Rekrutierung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektiv-randomisierte und kontrollierte klinische Therapiestudie zum Vergleich zweier operativer Therapieverfahren bei low-risk Zervixfrühkarzinom-Patientinnen bis FIGO-Stadium IB1 < 2cm. Die Leiterin der Studie ist Frau PD Dr. med. Mandy Mangler. Die Studienzentrale ist die Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum, Charité Campus Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

Verglichen werden Patientinnen, die eine radikale vaginale Trachelektomie als Standardtherapie erhalten mit jenen, die eine einfache Konisation erhalten. In beiden Gruppen erfolgt zuvor ein laparoskopisches oder roboter-assistiertes, pelvines (ggf. auch Sentinel-) Lymphknotenstaging. Diese Studie erfolgt als erste Datenauswertung im Rahmen der o.g. SIMRA-Studie. Es wurden Daten von insgesamt 32 Studienpatientinnen, die im Zeitraum von Mai 2014 bis September 2018 erstmalig rekrutiert bzw. operiert wurden, erfasst. Die Beobachtungszeit dieser Studie endete im März 2021.

Die Rekrutierung erfolgte multizentrisch. Es wurden die Daten sowohl durch den ambulanten und stationären Bereich der Klinik für Gynäkologie der Charité Berlin am Campus Mitte als auch extern durch die Frauenklinik des Sana-Klinikums Berlin Lichtenberg generiert. Teilnahme-kriterium an der Studie dieses Standortes (und aller weiteren prospektiven Standorte) waren die Durchführung von mindestens drei radikalen Trachelektomien pro Jahr, die Möglichkeit zum intraoperativen Schnellschnitt sowie die standardisierte histologische Aufarbeitung der Operationspräparate. Die Diagnosestellung „Zervixfrühkarzinom“ erfolgte entweder extern durch zertifizierte pathologische Institute oder durch das Institut für Pathologie der Charité in Form von Zervix-Biopsien oder durch Konisation gepaart mit klinischen Untersuchungen zur Stadiendefinition. Diagnostizierte Patientinnen wurden durch die behandelnden Klinikärzte einem Screening zur Erfüllung der unten genannten Studieneinschlusskriterien unterzogen. Alle Studienpatientinnen erhielten eine ausführliche schriftliche und mündliche Patienteninformation und Aufklärung insbesondere über die Tatsache der ggf. nicht leichtliniengerechten Behandlungsweise nach Randomisierung in den Konisationsarm.

3.2. Einschlusskriterien

In die Studie konnten Patientinnen im Alter von 18 bis 45 Jahren eingeschlossen werden, bei denen histologisch ein Zervixfrühkarzinom FIGO IA1 bis IB1 (< 2 cm) gesichert wurde und Kinderwunsch bestand. Die untere Altersgrenze von 18 Jahren wurde aufgrund der unabhängigen Einwilligungsfähigkeit gesetzt. Die obere Altersgrenze von 45 Jahren wurde gewählt, da in dieser Altersspanne einerseits die Inzidenz von Zervixkarzinomen am höchsten ist (Vergleiche Abbildung 1), andererseits spielt der prospektive Kinderwunsch (respektive Wunsch nach Organerhalt) und die Vergleichbarkeit der Schwangerschaften und des Schwangerschaftsoutcomes als primärer Endpunkt der SIMRA-Studie eine zentrale Rolle. Wie eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse erneut belegte, ist ein höheres maternales Alter in Einlingsschwangerschaften nach natürlicher Konzeption per se mit mehr Schwangerschaftskomplikationen wie z.B. auch Frühgeburtlichkeit assoziiert (61).

Die genauen Einschlusskriterien sind:

- Bereitschaft zur Studienteilnahme nach Aufklärung inklusive schriftlicher Einverständniserklärung
- Patientin mit histologisch gesichertem Zervixfrühkarzinom FIGO I <2cm (im Konus pT1a1 bis FIGO IB1 <2cm), histologisch Plattenepithel-, Adeno- oder adenosquamöses Karzinom
- Kinderwunsch/Wunsch nach Organerhalt

3.3. Ausschlusskriterien

Wurden durch die histologische Sicherung eine vaskuläre Tumorinvasion (V1-Status) oder neuroendokrine Tumore diagnostiziert, führte dies zum Ausschluss aus der Studie. Weitere Ausschlusskriterien waren: Alter unter 18 Jahren, vorherige Tumorerkrankungen, Schwangerschaft und selbstverständlich Ablehnung der Partizipation an der Studie.

3.4. Ethik

Die Genehmigung der Ethikkommission für die SIMRA-Studie inklusive all Ihrer Subanalysen liegt vor (Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Votum der Ethikkommission EA1/356/13).

Die schriftliche Patienteninformation sowie die Einwilligungserklärung sind den gesetzlichen Anforderungen sowie der Deklaration von Helsinki 2008 entsprechend verfasst worden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen hatten genügend Bedenkzeit für eine Einwilligung sowie in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch die Möglichkeit Fragen zur Studie zu stellen. Sie dokumentierten schriftlich ihr freiwilliges Einverständnis und die Einverständniserklärungen wurden in den jeweiligen Patientinnenakten hinterlegt.

3.5. Präoperative Diagnostik

Die histologische Diagnosesicherung durch kolposkopisch gewonnene Biopsie oder prätherapeutische Konisation erfolgte entweder extern oder durch das pathologische Institut nach Aufarbeitung der Probebiopsien oder Konisate und anschließendem standardisierten Tumorgrading. Hierbei wurde der histologische Tumortyp (Plattenepithel- und/oder Adenokarzinom), die Lymphgefäßinvasion, die Hämangioinvasion sowie das perineurale Wachstum bestimmt, woraus sich die prätherapeutische Tumorformel ergab.

Präoperativ und vor der Randomisierung in den jeweiligen Behandlungsarm erfolgten zudem folgende Einschlussuntersuchungen:

- ausführliche Anamnese und klinisch gynäkologische Untersuchung inklusive transvaginalem Ultraschall
- Ermittlung des Karnofsky-Index¹
- HPV-Diagnostik: negativ/positiv; low risk/high risk HPV

¹ Eigentlich "Karnofsky-Performance-Status-Skala"; ist eine klinische Skala von 0-100% zur Einschätzung der symptombezogenen Einschränkung von Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patient*innen mit Malignomen

- Schwangerschaftstest im Urin (als Messung des β -HCG)
- Nephrosonographie
- Laboruntersuchungen (kleines Blutbild, Tumormarker, Gerinnungsparameter, Nieren- und Leberwerte)
- ggf. pelvine Magnetresonanztomographie bei unklarer klinischer Tumorausdehnung
- ggf. Computertomographie des Thorax und des Abdomens bei Verdacht auf Fernmetastasierung

3.6. Randomisierung

Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erfolgte eine 1:1-Randomisierung in einen der beiden Studienarme: Arm A - einfache Konisation und Arm B - radikale vaginale Trachelektomie. Um ein balanciertes Studiendesign über den Rekrutierungszeitraum hinweg gewährleisten zu können, erfolgte die Randomisierung als Blockrandomisierung mit permutierten Blöcken gleicher Länge à acht Studienpatientinnen. (Vergleiche Abbildung 7)

3.7. Behandlung

Die untenstehende Abbildung 7 demonstriert als Übersicht den genauen Ablauf vom Screening, über die eigentliche operative Behandlung bis hin zum Follow-up. An den genannten Standorten wurden von Mai 2014 bis September 2018 32 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und bis März 2021 beobachtet.

Im Folgenden geht es um die Erläuterung der genauen Operationstechniken in den beiden Studienarmen. Die Operation wurde in Intubationsnarkose sowie leitliniengerechter Rückenlagerung durchgeführt und besteht aus einem zunächst laparoskopischen und dann vaginalen Teil. Nach einer erneuten vaginalen Narkoseuntersuchung insbesondere zum palpatorischen Ausschluss eines Befalls der Vagina oder der Parametrien erfolgt das laparoskopische Lymphknotenstaging.

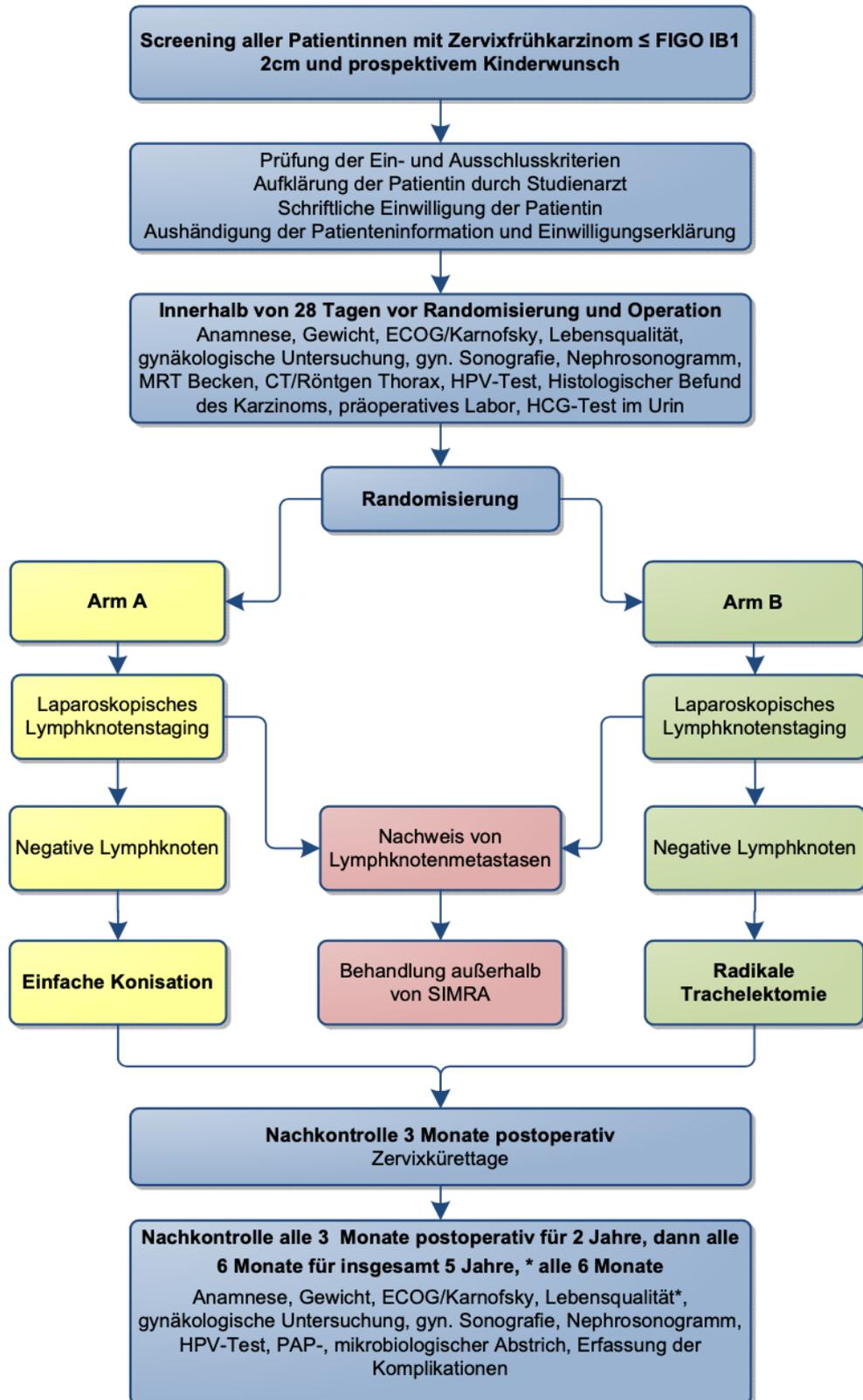


Abbildung 7 Ablaufdiagramm der SIMRA-Studie.

Screening & Studieneinschluss, präoperativer Vorbereitung, operativer Therapie bis Follow-up (Quelle: eigene Darstellung)

3.7.1. Laparoskopisches Lymphknotenstaging

Nach üblicher Anlage der Optik- und Arbeitstrokare wurde zunächst eine ausgiebige Inspektion der Abdominalhöhle auf mögliche Tumoraussaat sowie eine Spülzytologie des Douglas-Raumes unternommen. In den meisten Fällen erfolgte eine radikale, pelvine und parametrane Lymphonodektomie. Das Lymphknotenstaging wurde in sieben Fällen DaVinci-Roboter-assistiert durchgeführt (vier Mal in Arm A und drei Mal in Arm B). In zwei Fällen (einer je Studienarm) wurde nach dem Sentinel-Konzept vorgegangen. Dieses Konzept der Wächter-Lymphknoten wurde in der Uterus-3 Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO, Uterus 3) evaluiert und für Tumoren < 2cm mit einer Sensitivität über 90% und einem negativen Vorhersagewert von 99% bewertet (62). Bei der Sentinel-LNE erfolgte die Markierung mit 4 ml Patentblau. Hierbei wurde zirkulär und unter kolposkopischer Sicht subepithelial bei 12, 3, 6 und 9 Uhr jeweils 1 ml Patentblau injiziert. Wenn nur einseitig ein Sentinel-Lymphknoten identifiziert worden ist oder Zweifel bestand, erfolgte kontralateral (oder beidseitig) eine komplette pelvine LNE, wobei pro Seite mindestens zwischen 5 und 10 Lymphknoten entfernt werden sollten.

Zu den einzelnen operativen Schritten: Nach der Eröffnung des Retroperitoneums über den Iliakgefäßen erfolgt zunächst die Darstellung der externen und internen iliakalen Gefäße, die Freilegung und ständige Beachtung des Ureterverlaufs sowie die Freilegung und Schonung der A. uterina bis zum Hauptstamm. Nun werden (Sentinel-) Lymphknoten entlang der Gefäße, des Nervus obturatorius und Nervus genitofemoralis in der Fossa obturatoria bzw. der Fossa lumbosacralis entnommen. Ein analoges Vorgehen erfolgt kontralateral (vgl. Abbildung 8). Die Lymphknotenpräparate werden per Bergesack geborgen und gelangen seitengetreunt zur histologischen Schnellschnittuntersuchung.

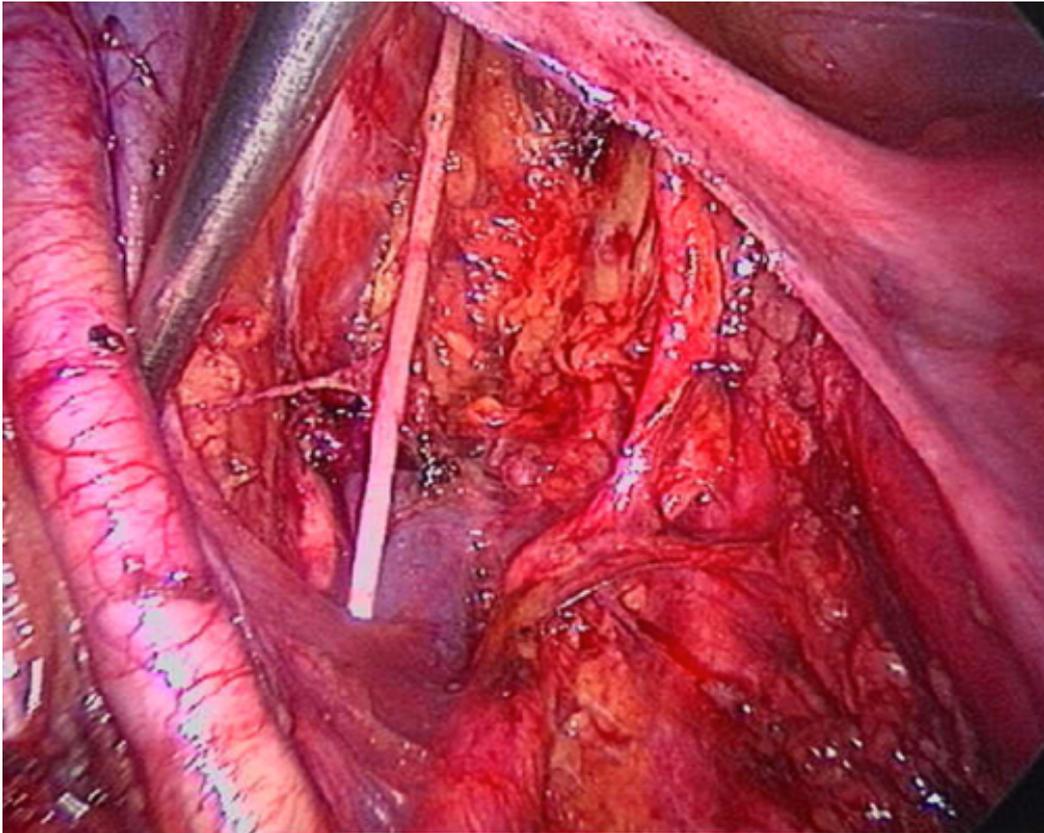


Abbildung 8 Zustand nach vollständiger pelviner und parametraner Lymphadenektomie.
 Eröffnetes pelvines Retroperitoneum mit Blick auf die Iliakalgefäße (links), zentral: Blick in die Fossa obturatoria mit N.obturatorius, freiliegender intakter Ureter rechts davon, oben: Lig. Rotundum (Quelle: PD Dr. med. Mandy Mangler, Charité Berlin 2016)

3.7.2. Operationsschritte der radikalen vaginalen Trachelektomie

Wurde die Patientin in den RVT-Arm (B) randomisiert, wurde die Zeit der Schnellschnittuntersuchung dazu genutzt die RVT von abdominal vorzubereiten. Hierzu erfolgte die Präparation der paravesikalen Gruben sowie des Septum supracervicale zwischen Uterus und Harnblase. Hierbei wurde außerdem auf mögliche Blaseninfiltration des Tumors geachtet. Die genauen Operationsschritte des vaginalen Teils stellten sich folgendermaßen dar (vergleiche auch Abbildung 4):

Zunächst wird eine Scheidenmanschette im Abstand von 1-2 cm zur Zervix mit Kocher-Klemmen angehakt und mit einem Xylocain-Adrenalin-Gemisch unterspritzt. Dies führt zur besseren Darstellbarkeit und Trennung der Schichten. Nach der Eröffnung des Douglas-Raumes und der Durchtrennung und Ligatur des unteren Rektumpfeilers wird die Plica vesicouterina sowie die bereits laparoskopisch vorpräparierten paravesikalen Räume eröffnet. Nach genauer Identifikation der Ureteren und ihrer Verläufe werden anschließend die lateralen bzw. infraureteralen Blasenpfeiler ligiert. Per Ureterolyse wird der Verlauf des Ureters bis in die Blasenmündung beachtet. Nun erfolgt das Absetzen des restlichen Rektumpfeilers (rektozervikaler Teil des Lig. sacrouterinum) und des parazervikalen Parametriums über Wertheim-Klemmen und Durchstichligaturen. Hierbei wird durch Setzen der Wertheim-Klemme unterhalb der Biegung der A. uterina darauf geachtet, dass nicht die A. uterina, sondern nur ihr Zervixast, die A. cervicovaginalis ligiert wird. Hat man dies auf beiden Seiten getan, wird durch Palpation der Isthmusbereich identifiziert und ca. 10 mm unterhalb des Isthmus etwa zwei Drittel der Cervix uteri zusammen mit dem anhängenden, durchtrennten Parametrium mittels monopolarer Messer reseziert. Das Präparat besteht am Ende aus Zervix, Vaginalmanschette und proximalem Teil der Ligg. cardinalia. (vgl. Abb. 9)



Abbildung 9 Trachelektomiepräparat.
Resizierte tumorbefallene Zervix mit parametranem Gewebe und Vaginalmanschette (Quelle: PD Dr.med.
M.Mangler, Charité Berlin 2016)

Die verbliebende Restzervix wird isthmisch mittels einer permanenten Cerclage unterstützt. Dafür wird ein nicht-resorbierbarer Faden nach Verknüpfung bei 12 Uhr versenkt gelegt. Nun wird ein temporäres Zervixröhrchen zur Prävention einer Zervixstenose gelegt. (Dieses wird in den postoperativen Tagen wieder entfernt.) Zum Abschluss der Operation wird die Peritonealhöhle verschlossen sowie Zervix und Vagina anhand von Sturmdorf-Nähten verbunden. Üblicherweise erfolgt danach eine laparoskopische Kontrolle der Hämostase sowie unter Sicht die Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters zum postoperativen Blasentraining

3.7.3. Operationsschritte der Konisation

Wurde die Patientin in den Konisations-Arm (A) randomisiert, erfolgte nach unauffälligem Schnellschnitt-Ergebnis des pelvinen Lymphknotenstaging die (Re-) Konisation unter kolposkopischer Sicht als LEEP. Hierzu wird nach Essig- und Jodprobe im jodnegativen Bereich mittels einer ausreichend groß erscheinenden elektrischen Schlinge ein Hauptkonus gewonnen. Dieser wird bei zwölf Uhr mit einem Faden markiert. Alternativ wird das Präparat auf einer Korkplatte befestigt. Ein zweiter, tiefer Konus wird mittels einer kleineren Diathermieschlinge gewonnen. Abschließend wird eine Endozervikalkürettage zum Ausschluss residueller endozervikaler Tumorzellen durchgeführt.

3.8. Nachbehandlungsphase und postoperatives Follow-up

Vergleiche hierzu auch Abbildung 7. Die Nachbehandlungsphase bestand aus einer klinischen, histologisch-zytologischen und laborchemischen Nachsorge der Patientinnen. Die postoperativen Komplikationen wurden erfragt und in Clinical Report Forms (CRF), oder der ärztlichen Dokumentation des SAP-Kliniksystems erfasst. Die Nachsorge erfolgte möglichst intern in der Nachsorgesprechstunde oder extern bei onkologisch erfahrenen niedergelassenen gynäkologischen Kolleginnen und Kollegen, sofern ersteres wohnortbedingt nicht realisierbar erschien. In den ersten zwei Jahren postoperativ erfolgte alle drei Monate eine Nachsorge, dann alle sechs Monate für insgesamt fünf Jahre.

Im ersten Follow-up drei Monate postoperativ wurde eine ambulante endozervikale Kürettage zur möglichst genauen onkologischen Observanz der Endozervix durchgeführt. Ansonsten wurden standardisiert folgende Daten erfasst:

- Evaluation des allgemeinen Gesundheitszustandes (Anamnese, Karnofsky-Index)
- Erkrankungsspezifische Daten
 - gynäkologische Untersuchung und Kolposkopie,
 - gynäkologische Sonographie inkl. Zervixlänge,
 - Nephrosonogramm,
 - zytologischer PAP-Abstrich,
 - HPV-Abstrich,
 - postoperative Komplikationen (Zervixstenose, Infektionen, Lymphödeme, Lymphozelen, Miktions- und Stuhlgangsprobleme
 - Ggf. Tumormarker (SCC, Cyfra 21-1, CEA, CA125)
- Daten zu Schwangerschaften

3.9. Datenerhebung

In einem Zeitraum von August 2015 bis März 2021 wurden alle vorhandenen Daten der 32 Patientinnen aus den CRFs, den Anamneseblättern oder der Dokumentation des SAP-Klinikprogramms der Nachsorgesprechstunde, die von den aufnehmenden und behandelnden Ärzten bedient wurden, generiert. Die Patientinnen erhielten eine Randomisierungsnummer und danach ein Pseudonym. Dieses setzte sich aus der Randomisierungsnummer und dem Geburtsjahr zusammen.

Im Einzelnen erfolgte bei Studienaufnahme und Randomisierung die Dokumentation aller relevanter personengebundener Daten: Alter, Gravidität, Parität, Gewicht, Größe, Vorerkrankungen, Voroperationen, Familienanamnese, Menarche, Karnofsky-Index, erfolgte HPV-Impfung und Nikotinabusus. Außerdem wurden zu jeder Patientin die onkologischen Daten erfasst: Diagnosesicherung per Probebiopsie oder Konisation, Konusgröße, präoperativer PAP-Abstrich, präoperativer HPV-Test mit HPV-Typ, präoperative Zervixlänge, präoperative Tumormarker, CT-Staging ja/nein, pelvines MRT-Staging ja/nein, TNM-Tumorstadium, histologischer Subtyp, L-Status, V-Status, Grading, R-Status, horizontale Tumorgröße, Tumortiefe (Stromainvasion), Größe des Konus oder des Trachelektomiepräparates, Operationsmethode der LNE (DaVinci, Laparoskopie, Sentinel-LNE), geschätzter Blutverlust, OP-Zeit in Minuten, prä- und postoperativer Hämoglobin-Wert, perioperative Komplikationen, frühe und späte postoperative Komplikationen sowie Anzahl der Hospitalisierungstage.

Bei den Follow-up-Visiten drei und sechs Monate postoperativ wurden die o.g. Daten aus der Nachsorgesprechstunde, dem SAP-Klinikprogramm, den CRFs, aus übersandten Befunden der behandelnden niedergelassenen Gynäkologinnen und Gynäkologen oder durch telefonische Erfragung erhoben. Ermittelt wurden dabei der Karnofsky-Index, postoperative Komplikationen (insb. Zervixstenose, Infektionen, Lymphödem, Parästhesien), Ergebnisse von PAP- und HPV-Abstrichen, das histologische Ergebnis der endozervikalen Kürettage drei Monate postoperativ, Daten zu potentiellen Schwangerschaften sowie Daten zur Therapie einer entstandenen postoperativen Komplikation.

Um Daten zum Gesamtüberleben, Schwangerschaftsereignissen, Rezidiven und Langzeitkomplikationen, die zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes dieser Studie geschehen sind (November 2020 bis März 2021) zu ermitteln, wurde eine Telefonvisite durchgeführt.

Hierbei wurden alle Studienpatientinnen nach einem standardisierten Fragebogen zu folgenden Punkten befragt:

Langfristige postoperative Komplikationen (Lymphödem, persistierende Missempfindungen, Zervixstenose, Dyspareunie, Blasenentleerungsstörung, häufiger Harndrang, Stressinkontinenz, Dyspareunie), erneut aufgetretene Dysplasie-Befunde (auffälliger PAP-Abstrich, nachgewiesene high-risk-HPV-Typen), erfolgte HPV-Impfung, aufgetretenes Rezidiv, Anzahl eingetretener Schwangerschaften sowie Schwangerschaftsoutcome (Aborte, Interruptiones, Geburtsmodi, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Amnioninfektionssyndrom, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen, Zervixinsuffizienz, Durchführung eines frühen totalen Muttermundsverschlusses).

3.10. Statistische Auswertung

Die anonymisierten Daten wurden statistisch hinsichtlich verschiedener Fragestellungen ausgewertet. Zur statistischen Analyse wurde IBM® SPSS® Statistics Version 26 sowie Microsoft Excel für Mac Version 16.47 verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte in Supervision durch PD. Dr. U. Grittner aus dem Institut für Biometrie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektiv-randomisierte und kontrollierte multizentrische klinische Therapiestudie. Die Konisations-Stichprobe erhält die neuartige Therapie. Die RVT-Stichprobe ist diejenige, die die Standardtherapie erhält und damit die Kontrollgruppe darstellt. Es handelt sich folglich um unverbundene Stichproben.

Die Stichprobengrößen waren: Arm A $n=15$ Patientinnen, Arm B $n=17$ Patientinnen. Zur Auswertung von Gruppenunterschieden nominaler Variablen wurde deswegen der exakte Test nach Fisher für unverbundene Stichproben mit kleiner Gruppengröße (<60) verwendet. Die Darstellung nominaler Variablen erfolgte als Kreuztabelle oder Balkendiagramm.

Bei metrischen Variablen erfolgte zunächst anhand der z-Standardisierung ein Test auf Normalverteilung. Anschließend erfolgte der Mittelwertvergleich der beiden Gruppen bei normalverteilten Variablen mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test gewählt. Die Nullhypothese besagte, dass es keinen Unterschied zwischen den beiden Mittelwerten gibt. Sie wurde mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ abgelehnt. Alle Tests erfolgten zweiseitig. Die Darstellung erfolgte mittels Tabellen, Boxplot-Diagrammen oder Kreisdiagrammen. Es erfolgt keine Korrektur für multiples Testen.

Die Analyse zum rezidivfreien Überleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Berechnungen bzw. -Kurven unternommen. Die Darstellung erfolgte aufgrund der geringen Anzahl eingetretener Ereignisse ($n= 2$ Rezidive) rein deskriptiv und es wurde auf die statistische Signifikanzanalyse mittels Log-Rank Test verzichtet.

4. Ergebnisse

4.1. Patientinnencharakteristika

4.1.1. Anzahl der Patientinnen

Im Zeitraum Mai 2014 bis September 2018 wurden insgesamt 38 Patientinnen zur Operation und Teilnahme an der klinischen Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte entweder in den Konisations (Arm A) oder RVT-Arm (Arm B). Insgesamt kam es bei sechs der 38 randomisierten Patientinnen zum Dropout. Im Arm A wurden drei Patientinnen von der Studie ausgeschlossen: Eine Patientin zog nachträglich die Einwilligungserklärung zurück. Eine andere Patientin wies im laparoskopischen Lymphknotenstaging eine pelvine Lymphknotenmetastase auf und wurde folglich außerhalb der Studie Leitlinien- und Stadien gerecht therapiert. Bei der dritten Patientin fand sich postoperativ im Konus histologisch ein pT1b1 pN0 (0/32) R1 Status mit einem Tumor >23mm in der horizontalen Ausdehnung, was per se zum Studienausschluss führte. Weiterhin wurde dieser Patientin in der postoperativen interdisziplinären Tumorkonferenz die Hysterektomie empfohlen.

Im Arm B kam es ebenfalls bei drei Patientinnen zum Studienausschluss nach Randomisierung: Bei einer Patientin zeigte sich bei Zweifeln an der externen Befundung der präoperativen Portioknipsbiopsie in der nachträglichen hausinternen pathologischen Befundung eine CIN III statt eines invasiven Karzinoms und die Patientin wurde außerhalb der Studie konisiert. Eine zweite Patientin zog die Einwilligungserklärung nachträglich zurück. Die dritte Patientin wies im Trachelektomiepräparat ein niedrig differenziertes Plattenepithelkarzinom mit einer horizontalen Tumorgöße von 22mm mit lymphovaskulärer Infiltration auf. Sie wurde außerhalb der Studie entsprechend der Tumorkonferenzempfehlung behandelt und letztendlich ebenfalls hysterektomiert.

Daraus ergeben sich in toto 32 Studienpatientinnen, deren Daten prospektiv gesammelt und ausgewertet wurden. 15 Patientinnen wurden in den Konisationsarm randomisiert, 17 wurden trachelektomiert.

4.1.2. Altersverteilung, Body-Mass-Index, Gravidität/Parität

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs betrug 31,74 Jahre (25-39 Jahre). Alle Patientinnen waren Kaukasierinnen. Tabelle 1 zeigt die Altersverteilungen in den beiden Studienarmen. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße erfolgte eine z-Standardisierung in beiden Studienarmen für Schiefe und Kurtosis, die in beiden Armen eine Normalverteilung bestätigte. Anschließend konnte per t-Test für unabhängige Variablen kein signifikanter Altersunterschied in den beiden Gruppen gefunden werden ($p = 0,802$).

Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Mittel mit 22,8 kg/m² (SD 3,9 kg/m²) im normalgewichtigen Bereich. In der Gruppe der RVT zeigte sich diesbezüglich keine Normalverteilung. Aufgrund dessen wurde der Mann-Whitney-Test gewählt, indem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden wurde ($p = 0,993$).

Tabelle 1 Altersverteilung & BMI des Studienkollektivs

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
Patientinnenanzahl	<i>n</i> =15	<i>n</i> =17	<i>n</i> = 32
Alter bei OP[Jahre]			
Mittelwert (SD)	31,9 (3,05)	31,6 (4,4)	31,75 (3,8)
Median	31,0	33,00	31,5
Minimum	28	25	25
Maximum	38	39	39
Schiefe	0,851	-0,164	0,007
Kurtosis	-0,329	-1,334	-0,854
			$p = 0,802$
BMI [kg/m²]			
Mittelwert (SD)	22,6 (2,9)	22,9 (4,6)	22,8 (3,9)
Median	21,7	22,0	21,9
Minimum	18,9	17,1	17,1
Maximum	29,8	35,3	35,3
			$p = 0,993$

Hinsichtlich vorheriger Schwangerschaften und Geburten waren im Arm A insgesamt $n=4$ Frauen, die I-Gravida waren. Davon hatten $n=2$ eine Interruptio in der Vorgeschichte, die anderen beiden gebaren jeweils ein Kind spontan. Im Arm B war keine Frau zuvor schwanger.

4.1.3. Nikotin, Familienanamnese, HPV-Impfung

13 der 32 Studienpatientinnen waren Raucherinnen, davon fünf im Konisationsarm und acht im RVT-Arm. Im Mittel betrug der Wert an packyears 2,5 (SD 3,6; 0-10 py). Die beiden Studiengruppen unterschieden sich hierin nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,984$).

Die Patientinnen wurden nach gynäkologischen Karzinomen in der Familiengeschichte befragt. Als positiv wurde die Familienanamnese gewertet, wenn Angehörige ersten Grades erkrankt waren. Im exakten Test nach Fisher für kategoriale Variablen zeigte sich kein Unterschied in den Gruppen (Vergleiche Tabelle 2).

Lediglich eine Studienpatientin im Arm A wurde in der Vorgeschichte mit einem HPV-Vakzin geimpft.

Tabelle 2 Nikotinkonsum, Familienanamnese, HPV-Impfung im Studienkollektiv

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
Nikotin [py]	<i>n</i> =5	<i>n</i> =8	<i>n</i> =13
Mittelwert (SD)	2,7 (4,2)	2,2 (3,0)	2,4 (3,6)
Minimum	0	0	0
Maximum	10	10	10
			$p= 0,984$
Pos. Familienanamnese Gyn-Ca	<i>n</i> =2	<i>n</i> =2	<i>n</i> =4
			$p= 1,0$
Erhaltene HPV-Impfung	<i>n</i> =1	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0

4.1.4. Präoperative Diagnostik

Präoperativ wurde bei 28 (93,3%) Frauen eine Infektion mit HPV-high-risk Viren nachgewiesen (Arm A 92,9%, Arm B 94,1%).

In zwei Fällen (= 6,67%) wurden keine HPV-high-risk Viren gefunden (eine Patientin in Arm A, die andere im Arm B).

Bei zwei Patientinnen (eine Patientin in Arm A, die andere im Arm B) war der präoperative HPV-Befund nicht zu eruieren (Vergleiche Abbildung 10).

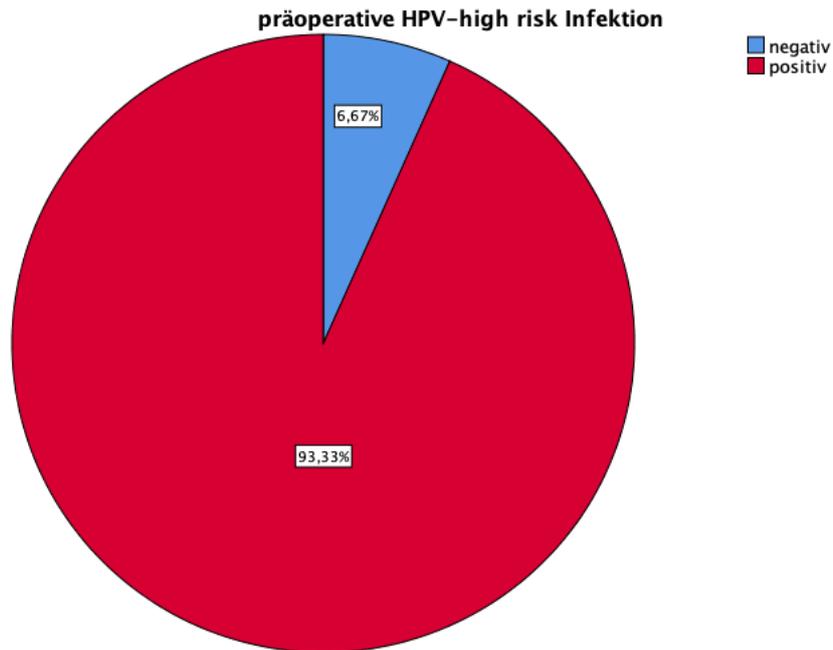


Abbildung 10 prozentualer Anteil präoperativer HPV high-risk Diagnosen. Prozentangaben bezogen auf das gesamte Studienkollektiv.

Der häufigste Subtyp war dabei Typ 16 (22 Patientinnen (73,3%)). Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen waren relativ gesehen häufiger HPV16 positiv (82,4%) als jene mit Adenokarzinomen (50%).

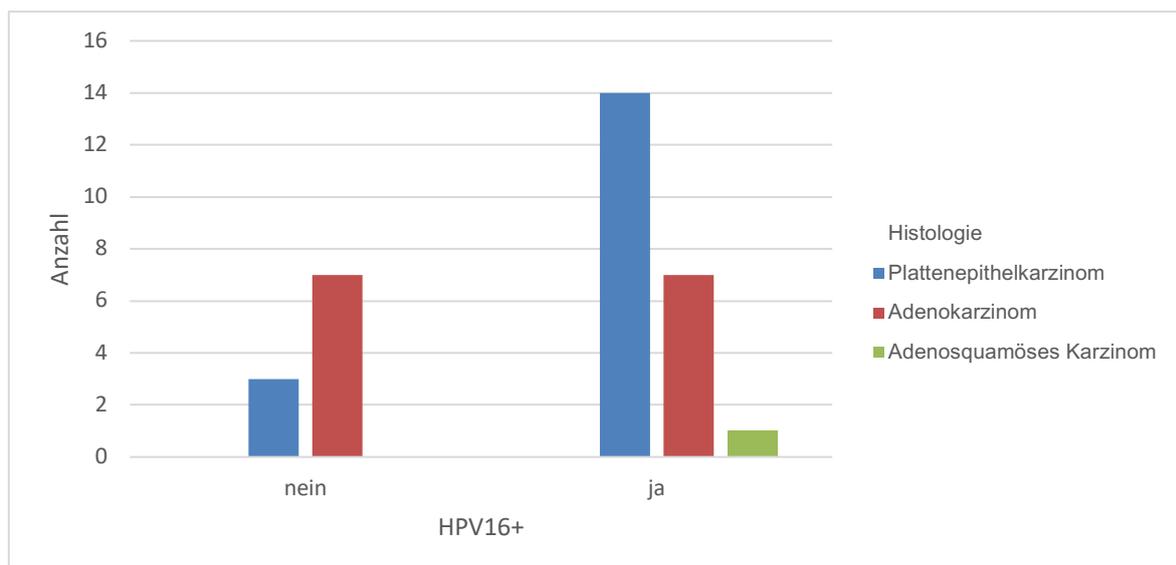


Abbildung 11 HPV 16 und Tumorentität, $p=0,156$

Die histopathologische Diagnose wurde entweder per Portio-Knipsbiopsie oder per Konisation gesichert. Tabelle 3 zeigt die unterschiedlichen prozentualen Anteile.

Tabelle 3 histopathologische präoperative Diagnosesicherung, Prozentangaben je Art der Operation, Arm A: Konisation, Arm B: RVT

Art der Operation		n (%)	Diagnosesicherung		Gesamt
			Konisation	Portio-Knipsbiopsie	
Art der Operation	Arm A	n (%)	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100)
	Arm B	n (%)	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (100)

Alle Studienpatientinnen erfüllten hinsichtlich der weiteren präoperativen Diagnostik die o.g. Einschlusskriterien (klinisch-gynäkologische Untersuchung, Staging, etc.).

4.1.5. Onkologische Daten

Tabelle 4 sowie die Abbildungen 11 und 12 demonstrieren die Anzahl und prozentuale Verteilung der jeweiligen histologischen Tumorcharakteristika in beiden Studienarmen. Plattenepithelkarzinome kamen am häufigsten und in insgesamt 53,1% der Fälle vor. Das FIGO-Stadium IB1 wurde in Arm A zehn Mal (66,7%) und in Arm B elf Mal (64,7%) vergeben. Die Tumore waren in 65,6% der Fälle mittelgradig differenziert und, 25% aller Tumore wiesen eine lymphovaskuläre Infiltration (L1-Status) auf. Die Anzahl entnommener pelviner Lymphknoten betrug im Mittel 22,4 (4-46). Bei Normalverteilung erfolgte für die Anzahl entnommener Lymphknoten der t-Test für unabhängige Variablen und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,387$). Entsprechend der Einschlusskriterien waren alle Lymphknoten histologisch tumorfrei.

Die Tumordinfiltrationstiefe betrug im Mittel 4,1 mm (SD 2,8 mm, Min/Max: 0,5-12 mm). Die horizontale Tumorgröße lag im Durchschnitt bei 9,9mm (SD 5,6mm, Min/Max: 1,5-20mm). Die beiden Studiengruppen unterschieden sich im Mann-Whitney-U-Test bzw. t-Test nicht signifikant voneinander ($p=0,37$).

Alle anderen in Tabelle 4 gezeigten ordinalen Variablen wiesen hinsichtlich der Verteilung innerhalb der Studiengruppe keine signifikanten Unterschiede auf (siehe p -Werte, Fisher's exakter Test).

Tabelle 4 Anzahl (n) und prozentuale Verteilung der histopathologischen Details.

Die Prozentangaben (%) beziehen sich auf die Anzahl der Patientinnen im jeweiligen Studienarm und in der letzten Spalte auf das Gesamtkollektiv. „Ca“ = Karzinom.

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
Histologie n (%)			
Plattenepithel-Ca	9 (60,0)	8 (47,1)	17 (53,1)
Adeno-Ca	5 (33,3)	9 (52,9)	14 (43,8)
Adenosquamöses-Ca	1 (6,7)	0 (0)	1 (3,1)
			<i>p=0,373</i>
FIGO-Stadium; n (%)			
IA1	3 (20)	4 (23,5)	7 (21,9)
IA2	2 (13,3)	2 (11,8)	4 (12,5)
IB1	10 (66,7)	11 (64,7)	21 (65,6)
			<i>p=1,0</i>
Grading; n (%)			
G1	0 (0)	4 (23,5)	4 (12,5)
G2	11 (73,3)	10 (58,8)	20 (65,6)
G3	4 (26,7)	3 (17,6)	7 (21,9)
			<i>p=0,199</i>
L1; n (%)	3 (20)	5 (29,4)	8 (25)
n pelv. Lymphknoten			
Mittelwert (SD)	23,9 (10,5)	21,0 (7,51)	22,4 (9)
Median	23	20	21
Minimum	4	10	4
Maximum	46	34	46
t-Test			<i>p=0,387</i>
Infiltrationstiefe [mm]			
Mittelwert (SD)	3,6 (2,9)	4,5 (2,8)	4,1 (2,8)
Median	3,0	4,0	3,4
Minimum	0,5	1,0	0,5
Maximum	12	10,0	12
Mann-Whitney-U			<i>p=0,37</i>
Tumorgröße horizontal [mm]			
Mittelwert (SD)	9,6 (4,9)	10,2 (6,2)	9,9 (5,6)
Median	9,0	9,0	9,0
Minimum	3,0	1,5	1,5
Maximum	20,0	20,0	20,0
t-Test			<i>p=0,612</i>

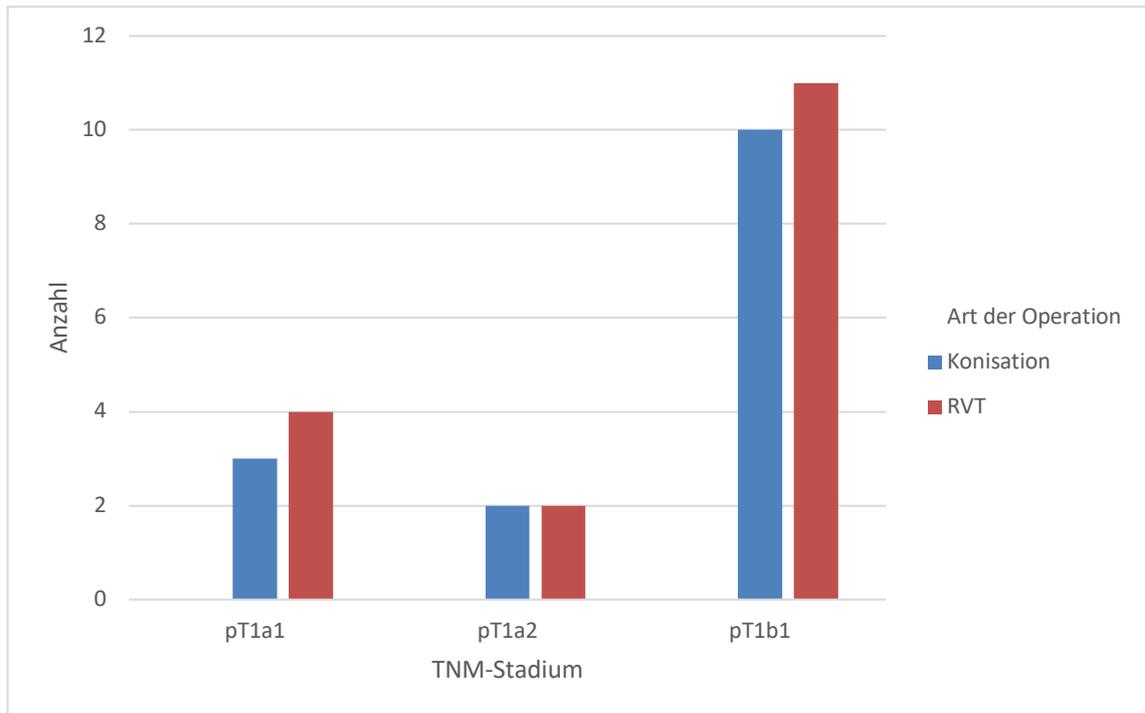


Abbildung 12 Verteilung der Tumorstadien in den beiden Studienarmen als gruppiertes Balkendiagramm

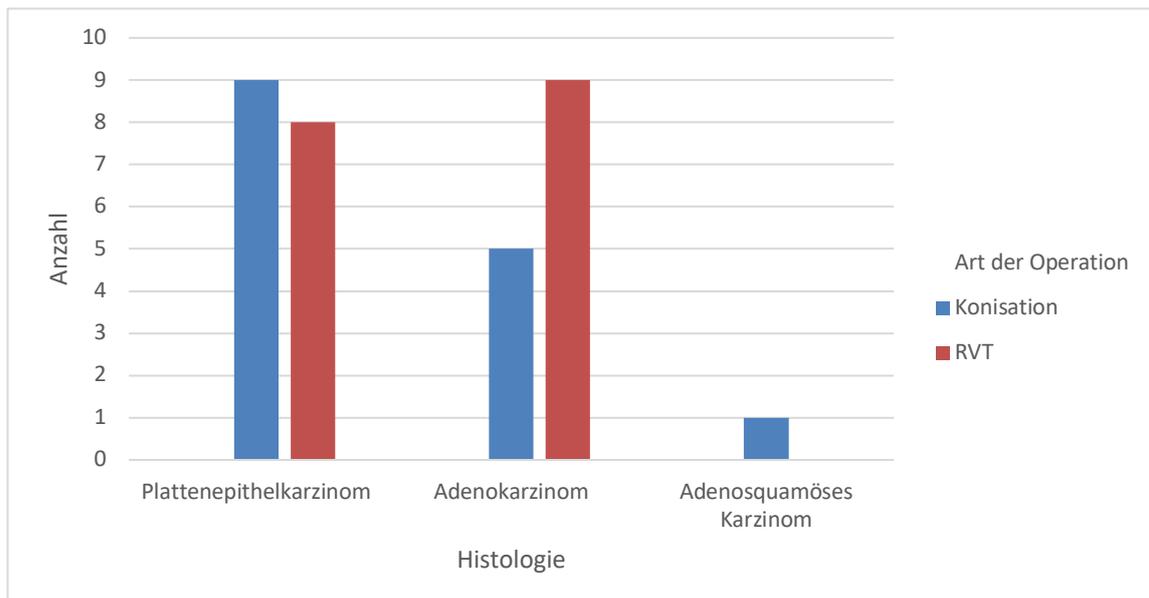


Abbildung 13 Verteilung der histopathologischen Subtypen in den beiden Studienarmen als gruppiertes Balkendiagramm

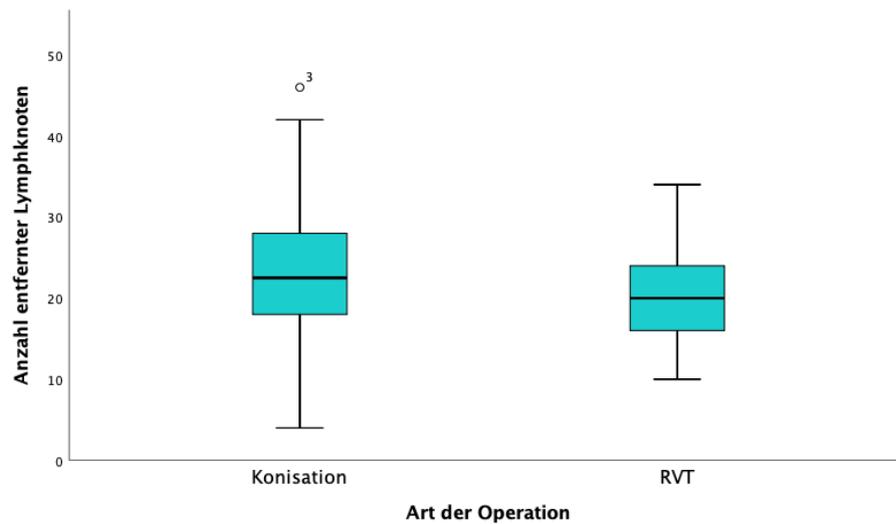


Abbildung 14 Anzahl entfernter pelviner Lymphknoten, Mittelwertvergleich im Boxplot-Diagramm, $p=0,387$

4.2. Perioperative Parameter

4.2.1. Operationsdauer

Die Operationsdauer betrug im Arm A im Mittel 158,5 Minuten (115-260 Minuten) und lag damit deutlich unter der mittleren Operationsdauer des Arm B von 306,2 Minuten (189-628 Minuten). In beiden Studiengruppen zeigte sich keine Normalverteilung, sodass für die Prüfung der Signifikanz der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen durchgeführt wurde und einen p -Wert $<0,001$ erbrachte. Die Effektstärke errechnete sich mit 3,76 als hoch (Vergleiche Tabelle 5 und Abbildung 14).

Tabelle 5 Operationsdauer [min]

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
OP Dauer [min]			
Mittelwert (SD)	158,5 (45,7)	306,2 (109,5)	239,5 (113,5)
Median	146	270	232
Minimum	115	189	115
Maximum	260	628	628
Mann-Whitney-Test			$p<0,001$
Effektstärke r			3,76

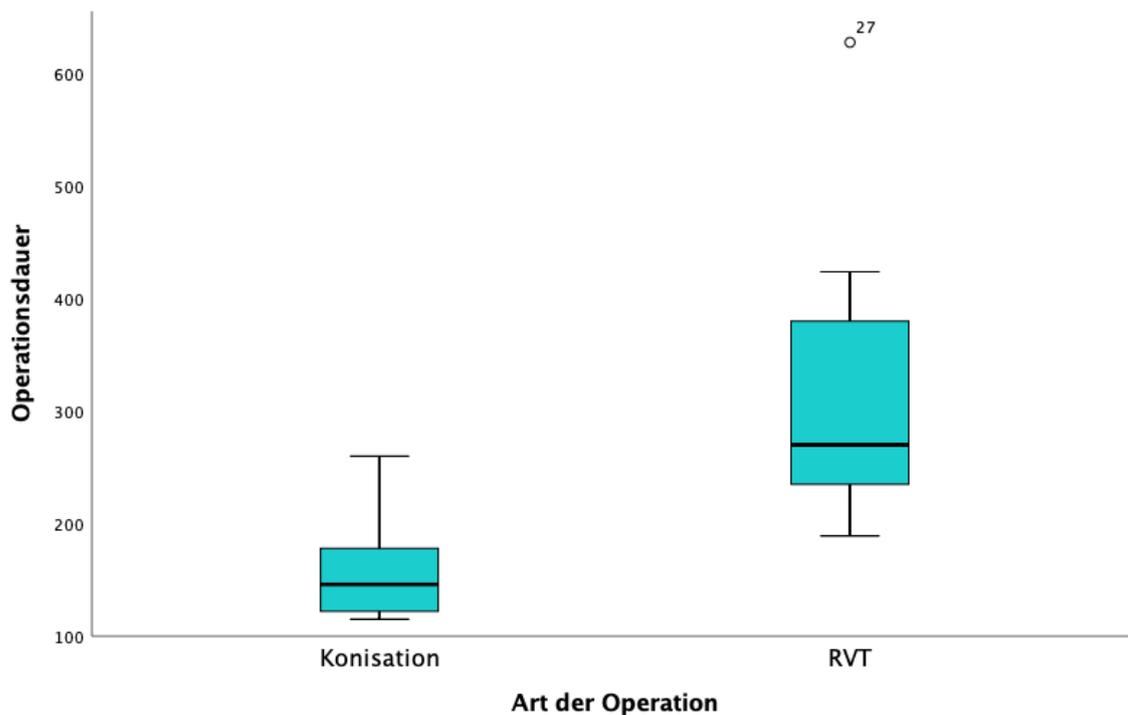


Abbildung 15 Operationsdauer der beiden Studienkollektive.
Mittelwertvergleich im Boxplot Diagramm, $p < 0,001$

4.2.2. Intraoperative Komplikationen

Schwerwiegende intraoperative Komplikationen blieben in beiden Gruppen aus. Es traten keine größeren intraoperativen Blutungen auf. Im RVT-Arm kam es während der Operation des vaginalen Teils zu einer iatrogenen Blasenläsion nahe des rechten Ureterostiums. Der Defekt wurde übernaht und es wurde eine Doppel-J-Schiene in den rechten Ureter eingelegt. Bei einer weiteren Patientin im RVT-Arm kam es ebenfalls während des vaginalen Teils zu einer iatrogenen Ureterdurchtrennung links. Die Patientin erhielt eine laparoskopische Ureterozystoneostomie mit Uretermodellage ohne Doppel-J-Anlage.

Tabelle 6 Häufigkeit intraoperativ aufgetretener Komplikationen

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
Ureterverletzungen	0	1 (5,9%)	1 (3,1%)
Blasenverletzungen	0	1 (5,9%)	1 (3,1%)
Blutungen >500ml	0	0	0

Die untenstehende Kreuztabelle 7 demonstriert keine statistische Signifikanz ($p=0,486$) für einen Unterschied in beiden Gruppen bezogen auf die kategoriale Variable „intraoperative Komplikationen ja/nein“.

Tabelle 7 intraoperative Komplikationen, Kreuztabelle inkl. p-Wert (Chi²-Test als exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen)

	Art der Operation		Gesamt	p-Wert
	Konisation	RVT		
intraoperative Komplikationen	nein	15	15	0,486
	ja	0	2	
Gesamt		15	17	

4.2.3. Dokumentierter Blutverlust und perioperative Hämoglobindifferenz

Der intraoperative Blutverlust wurde durch die Operateurinnen und Operateure geschätzt (z.B. anhand des abgesaugten Volumens) und in der OP-Dokumentation angegeben. Der Mittelwert bei den konisierten Patientinnen betrug 74,7 ml (30-150 ml). Die trachelektomierten Patientinnen verloren im Schnitt mit 198,2 ml (50-350 ml) mehr Blut. Der Unterschied erwies sich als statistisch hoch signifikant ($p<0,001$).

Tabelle 8 Mittelwerte der vom Operateur/von der Operateurin geschätzten Blutverluste. Angabe in [ml] für beide Studienarme. p-Wert nach t-Test für unabhängige Variablen

geschätzter Blutverlust [ml]	Art der Operation	n	Mittelwert (Min.-Max.)	SD	p-Wert
		Konisation	15	74,7 (30-150)	31,6
	RVT	17	198,2 (50-350)	85,5	

Objektivierbarer ist die perioperative Veränderung des Hämoglobinwertes (Hb). Der Mittelwert in Tabelle 9 drückt die Differenz in g/dl des prä- und postoperativen Hb-Wertes aus. Im Mittel sank der Hb-Wert im Konisationsarm um 0,9 g/dl (-0,4 - 1,8 g/dl) und im RVT-Arm um 2,07 g/dl (0,2 - 4,0 g/dl). Auch hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,002$). Nicht zu allen Patientinnen lagen prä- und postoperative Hb-Werte vor, sodass im Arm A die Daten von zehn und im Arm B die Daten von 14 Patientinnen verwertbar waren.

Tabelle 9 Differenz der Hämoglobinwerte in [g/dl] präoperativ zu postoperativ.
Im Konisationsarm n=5 fehlende Werte, im RVT-Arm n=3 fehlende Werte. p-Wert nach t-Test für unabhängige Variablen

	Art der Operation	n	Mittelwert	SD	p-Wert
Differenz Hb präop-postop [g/dl]	Konisation	10	0,9	0,59	0,002
	fehlend	5			
	RVT	14	2,07	0,91	
	fehlend	3			

4.2.4. Hospitalisierung und kurzfristige postoperative Komplikationen (< 3 Monate)

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug bei den konisierten Frauen im Durchschnitt 6,4 Tage (4-10 Tage) und lag damit signifikant ($p=0,006$) unter dem Durchschnitt der trachelektomierten Patientinnen mit 10,3 Tagen (5-36 Tagen). Da keine Normalverteilung vorlag wurde die Signifikanz mit dem Mann-Whitney-U Test berechnet.

Tabelle 10 Hospitalisierung in Tagen [d]

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
Hospitalisierung [d]			
Mittelwert (SD)	6,4 (1,8)	10,3 (7,2)	8,5 (5,7)
Median	6	8	7
Minimum	4	5	4
Maximum	10	36	36
Mann-Whitney-Test			$p=0,006$

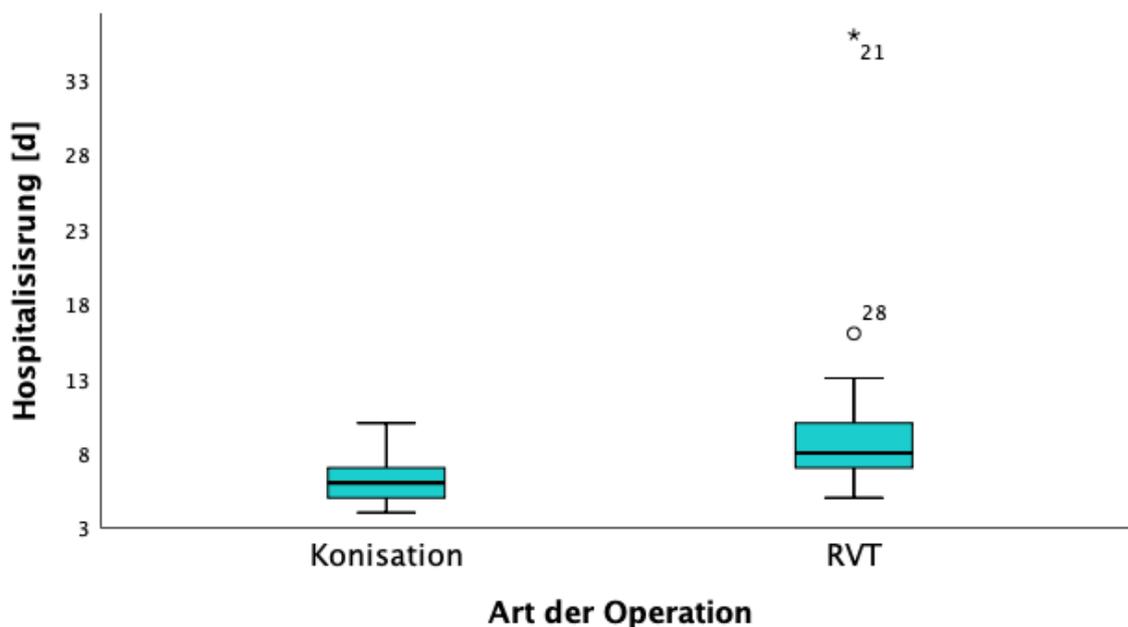


Abbildung 16 Hospitalisierung in Tagen [d].
Mittelwertvergleich der beiden Studiengruppen im Boxplot-Diagramm, $p=0,006$

In beiden Studienarmen traten bis zum ersten Follow-up (drei Monate nach der OP) postoperative Komplikationen auf: In Arm A kam es bei vier Patientinnen (26,7%) zu Komplikationen: Zwei Patientinnen mussten aufgrund einer R1-Resektion in einem zweiten Eingriff eine Re-Konisation erhalten. In einem der Fälle wurde kein Resttumor und keine Dysplasie mehr nachgewiesen, in dem anderen Fall konnte ein residuelles Adenocarcinoma in situ gesichert werden. Eine weitere Patientin entwickelte postoperativ einen unkomplizierten Harnwegsinfekt. Die vierte Patientin entwickelte unmittelbar postoperativ eine Hypästhesie der Oberschenkelinnenseiten.

In Arm B traten bei sieben Patientinnen (41,3%) postoperative Komplikationen ein. Eine Patientin entwickelte eine Zystitis. Eine andere Patientin berichtete ebenfalls über eine Hypästhesie im sensiblen Innervationsgebiet des Nervus obturatorius. Bei einer weiteren Patientin kam es am ehesten im Sinne eines Lagerungsschadens (längere Steinschnittlagerung) zu einer sensiblen und motorischen Peroneusläsion.

In einem weiteren Fall trat postoperativ eine vorübergehende Adduktorenschwäche der Beine ein. Eine überregelstarke vaginale Nachblutung trat ca. drei Wochen nach RVT bei einer anderen Patientin auf und konnte per Blutstillung und Tamponade versorgt werden. Bei einer weiteren Patientin persistierte über mehrere Wochen eine Blasenentleerungsstörung, sodass sie mit suprapubischem Katheter und Parasympathomimetika entlassen wurde. Die Symptome und Restharmengen normalisierten sich im weiteren Verlauf. Bei zwei Patientinnen kam es in den Wochen nach der OP zur retroperitonealen Lymphozelenbildung, die in beiden Fällen eine laparoskopische Lymphozelenresektion notwendig machte. In einem dieser Fälle bestand zusätzlich eine bakterielle Superinfektion der Lymphozele sodass sich insgesamt ein langwieriger stationärer Aufenthalt ergab (36 Tage, s.o.). Eine postoperative Hydronephrose entwickelte jene Patientin, bei der es zur iatrogenen Ureterdurchtrennung und konsekutiven laparoskopischen Ureterozystoneostomie gekommen war. Es erfolgte in einem erneuten Eingriff die ipsilaterale Doppel-J-Anlage.

Tabelle 11 Liste der kurzfristigen postoperativen Komplikationen. Prozentangaben je Studienarm.

	Arm A (Konisation)	Arm B (RVT)	Gesamtkollektiv
Harnwegsinfekt	1 (6,7%)	1 (5,9%)	2
Nachblutung	0	1 (5,9%)	1
Nachresektionen bei R1	2 (13,3%)	0	2
Hypästhesie der Oberschenkelinnenseite	1 (6,7%)	1 (5,9%)	2
Hydronephrose	0	1 (5,9%)	1
Lymphozele	0	2 (11,8 %)	3
Blasenentleerungsstörung	0	1 (5,9%)	1
Peroneusläsion	0	1 (5,9%)	1
Adduktorenschwäche	0	1 (5,9%)	1

Zur statistischen Auswertung wurden die Komplikationen als kategoriale Variable „postoperative Komplikationen ja/nein“ zusammengefasst und der Gruppenunterschied im exakten Chi²-Test nach Fisher geprüft. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied ($p=0,122$).

Tabelle 12 Kreuztabelle für kurzfristige postoperative Komplikationen ja/nein.
p-Wert anhand Fisher's-Exaktem-Test

		Art der Operation		Gesamt	<i>p</i> -Wert
		Konisation	RVT		
postoperative Komplikationen	nein	13	10	23	0,122
	ja	2	7	9	
Gesamt		15	17	32	

4.3. Follow-up

Die Nachbeobachtungszeit betrug für die gesamte Stichprobe 59,6 Monate (25-79 Monate). In Arm A betrug der Mittelwert 58,4 Monate (37-79 Monate), in Arm B 60,4 Monate (25-79 Monate).

Drei Patientinnen mussten als „lost-to-follow-up“ gewertet werden: Eine Patientin im Konisationsarm war nach der Entlassung postoperativ nicht mehr zu erreichen, da sie ihren Wohnort ins osteuropäische Ausland wechselte und dort nicht mehr erreichbar war. Zu einer weiteren Patientin in Arm A brach nach dem zweiten Follow-up (nach 6 Monaten) der Kontakt ab. Die dritte Patientin befand sich im RVT-Arm. Auch sie erschien nach dem zweiten Follow-up weder in der Nachsorgesprechstunde, noch war sie wiederholt telefonisch oder über die angegebenen niedergelassenen Ärztinnen zu erreichen.

4.3.1. Postoperative Endozervixkürettage und HPV-Befunde

Bei 29 Patientinnen wurde drei Monate postoperativ eine endozervikale Kürettage durchgeführt: Von einer Patientin in Arm A wurde diese schmerzbedingt nicht toleriert. Sie hatte jedoch eine unauffällige Kolposkopie, Zytologie und einen negativen HPV-Befund sowie Verlauf. Alle anderen Arm-A-Patientinnen wiesen keine histologischen Auffälligkeiten auf. Im Arm B wurde durch die ECC bei einer Patientin eine CIN I endozervikal und ein PAP IID1 diagnostiziert. HPV war nicht nachweisbar und in der Verlaufskontrolle drei Monate später waren die Befunde auch nicht mehr reproduzierbar. Bei einer Patientin im Arm B versäumte die niedergelassene Gynäkologin die ECC. Die Patientin hatte jedoch eine unauffällige Kolposkopie, Zytologie, einen negativen HPV-Befund und unauffällige klinische Verlaufskontrollen (Vergleiche Tabelle 13).

Tabelle 13 Endozervikale Kürettage drei Monate postoperativ

Art der Operation	Häufigkeit	Prozent	
Konisation	unauffällig	13	86,7
	fehlend	2	13,3
	Gesamt	15	100,0
RVT	unauffällig	14	82,4
	CIN I	1	5,9
	fehlend	1	5,9
	Gesamt	17	100,0

Abbildung 16 demonstriert die Ergebnisse der HPV-Typisierung sechs Monate postoperativ. Bei 27 der Patientinnen (84,4%) war nach der operativen Therapie kein HPV-HR-Typ mehr nachweisbar. Bei drei Patientinnen (9,4%) fiel der Test positiv aus. Alle drei HPV Nachweise kamen in der RVT-Gruppe vor. Statistische Signifikanz bestand jedoch nicht ($p=0,118$). Bei einer Patientin (6,3%) war die Testung aufgrund des „lost-to-follow-up“-Status nicht erfolgt. Vergleiche zu den präoperativen HPV-Befunden auch Abbildung 10.

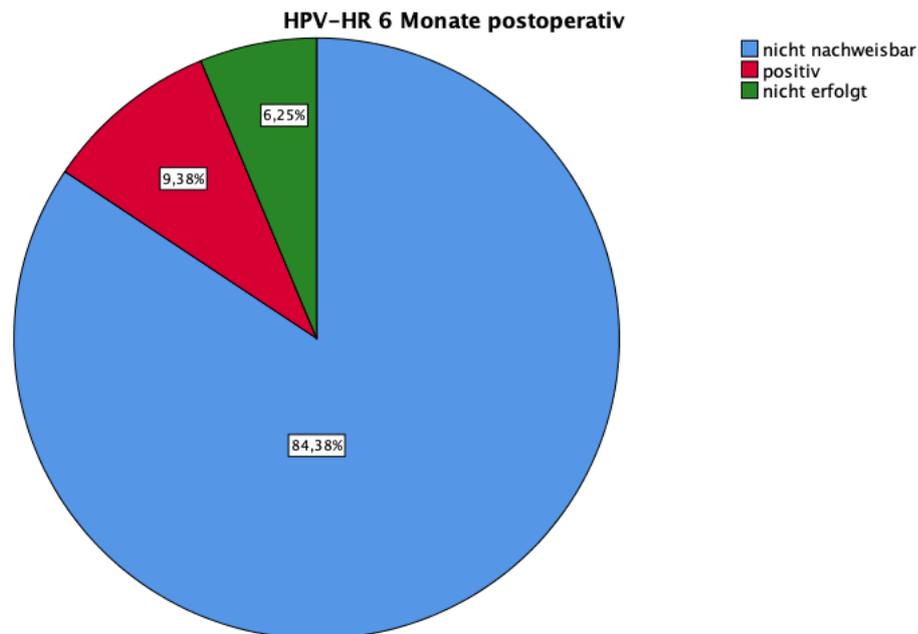


Abbildung 17 HPV-Befunde sechs Monate postoperativ.
Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv (n=32).

4.3.2. Morbidität in der Nachsorge

In den Follow-up- und Telefonvisiten wurden aufgetretene Komplikationen dokumentiert. Sie sind in Tabelle 13 aufgelistet und mit Häufigkeits- und Prozentangaben versehen. Die Signifikanztestung erfolgte mittels Fisher's exaktem Test für unabhängige kategoriale Variablen.

Tabelle 13 Längerfristige postoperative Komplikationen und Beschwerden. Während der mittleren Beobachtungszeit von 59,6 Monaten (25 – 79 Monaten), *p*-Werte nach Fishers exaktem Test.

	Arm A (Konisation), n=15	Arm B (RVT), n=17	Gesamtkollektiv n=32	p-Wert
Zervizitis/Zervixinfektion	2 (13,3 %)	1 (5,9%)	3 (9,4%)	0,576
Zervixstenose	3 (20%)	4 (23,5%)	7 (21,9%)	1,0
Mildes Beinödem	5 (33,3%)	5 (29,4%)	10 (31,3%)	1,0
Hypästhesie im Bereich des N.obturatorius/genitofemoralis	5 (33,3%)	9 (52,9%)	14 (43,8%)	0,484
Dyspareunie	3 (20%)	9 (52,9%)	12 (37,5%)	0,121
Lymphozele	0	1 (5,9%)	1 (3,1%)	1,0
Blasenfunktionsstörung	3 (20%)	3 (17,6%)	6 (18,8%)	1,0

Bei einer Patientin in Arm B bildeten sich sieben Monate postoperativ beidseitige Lymphozelen. Diese wurden laparoskopisch gefenstert.

Vier Frauen in Arm B (23,5%) und drei Frauen in Arm A (20%) entwickelten Zervixstenosen mit zum Teil retrograder Menstruation. Es erfolgte in allen Fällen eine Zervixdilatation. Bei einer Patientin wurde im OP eine Deepithelialisierung am Uteruseingang mit Einlage eines Zervixstents unternommen, eine andere erhielt lediglich den Zervixstent. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand in den beiden Gruppen diesbezüglich nicht ($p=1,0$).

In Arm B gaben mehr Frauen (52,9% versus 20%) Dyspareunie an ($p=0,121$).

In beiden Studiengruppen bestanden bei jeweils drei Frauen dezente Blasenfunktionsstörungen im Sinne einer Stress- oder Dranginkontinenzsymptomatik. Über langfristig bestehende Blasenentleerungsstörungen berichtete keine Patientin.

In beiden Studiengruppen traten milde Beinödeme sowie Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des Nervus obturatorius bzw. Nervus genitofemoralis auf. Die gemessenen Unterschiede (33,3 % in Arm A versus 52,9% in Arm B) waren statistisch nicht signifikant.

4.3.3. Rezidive

Während des mittleren Beobachtungszeitraumes von 59,6 (25-79) Monaten kam es insgesamt zu zwei Rezidiven, wobei in jedem Studienarm ein Rezidiv auftrat. Dies entspricht eine Rezidivrate von 6,7% (Arm A) bzw. 5,9 % (Arm B).

Tabelle 14 Rezidivhäufigkeit,- verteilung & - rate während der mittleren Beobachtungszeit von 59,6 (25-79) Monaten

Art der Operation		Häufigkeit	Prozent	
Konisation	Gültig	nein	12	80,0
		ja	1	6,7
		Gesamt	13	86,7
	Lost-to follow up	2	13,3	
	Gesamt	15	100,0	
RVT	Gültig	nein	15	88,2
		ja	1	5,9
		Gesamt	16	94,1
	Lost-to-follow-up	1	5,9	
	Gesamt	17	100,0	

Im Folgenden werden die Rezidiv-Fälle genauer erläutert:

Rezidiv 1: Es handelt sich um eine 33-jährige I-Gravida, I-Para mit Beckenrezidiv. Die Diagnose wurde 36 Monate nach laparoskopischer, DaVinci-assistierter pelviner LNE und Konisation (Arm A) gestellt. Initial handelte es sich beim Primärtumor um ein Adenokarzinom der Zervix mit der Tumorformel pT1b1 pN0 (0/42) G3 L1 V0 R0. Die Studien-OP fand im Juni 2016 statt. Sie gebar im August 2018 ein Kind per sekundärer Sectio in 39+5 SSW bei pathologischem CTG in der Eröffnungsperiode. Im ersten Trimester erfolgte eine Cerclage bei Zervixverkürzung.

Eine regelmäßige Nachsorge ist erfolgt. Auffällig waren im Juni 2019 zunehmende Rückenschmerzen, sodass in der daraufhin veranlassten Computertomographie der Verdacht auf eine Lymphknotenmetastase der linken Beckenwand mit Hydronephrose links gestellt wurde. Der Befund wurde histologisch gesichert und passte zum vorbekannten Adenokarzinom. In der weiteren Diagnostik ergab sich kein Hinweis für eine sonstige lymphonodäre, parenchymatöse oder ossäre Metastasierung. In der interdisziplinären Tumorkonferenz wurde die Radiochemotherapie besprochen, die von der Patientin durchgeführt wurde. Stand April 2021: stable-disease, kein erneutes Rezidiv, ggf. radikale Hysterektomie geplant.

Rezidiv 2: Die 35 jährige Nullgravida erhielt im Juni 2015 im Rahmen der SIMRA-Studie bei Plattenepithelkarzinom der Zervix pT1b1 pN0 (0/20) G3 R0 L1 die laparoskopische, DaVinci-assistierte pelvine LNE und RVT (Arm B). Im Verlauf kam es zu Zervixstenosen und Lymphozelen, die wiederholt operativ therapiert werden mussten. Es erfolgte eine regelmäßige Nachsorge. Im August 2020 stellte sich die Patientin 61 Monate nach der primären Operation mit Harnstau beidseits und postrenalem Nierenversagen vor. In der weiteren Diagnostik wurde ein parapelvines und parakolpisches Tumorkonglomerat mit Ummauerung des rechten Ureters laparoskopisch gesichert (siehe Abbildungen 17 und 18). Die Patientin erhielt daraufhin eine Radiochemotherapie. Stand Januar 2021: stable-disease.



Abbildung 18 Laparoskopischer Blick auf die rechte Beckenwand und die pelvine Tumorrezidivmanifestation, Peritoneum geschlossen.
(Quelle: PD Dr. med. Mandy Mangler)

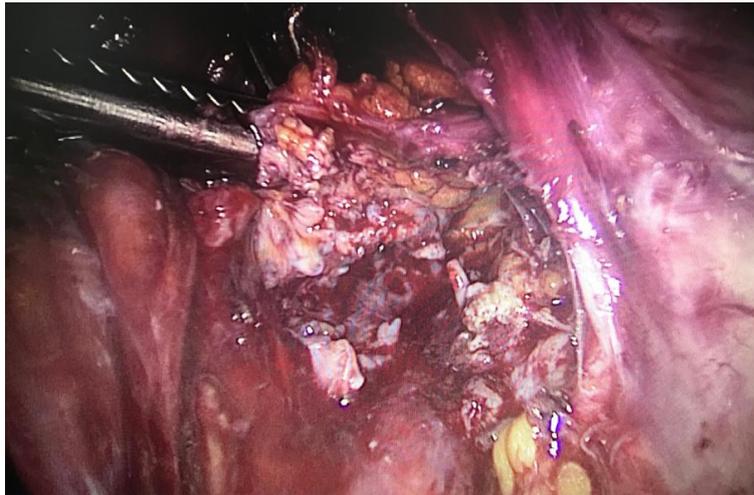


Abbildung 19 Eröffnetes Peritoneum der rechten Beckenwand.
Sichtbare Tumordinfiltration.
(Quelle: PD Dr.med. Mandy Mangler)

Tabelle 15 Tabellarische Übersicht der Rezidive in beiden Studienarmen

	Studienarm	Zeit bis Rezidiv	Initiale Tumorformel und Histologie	Lokalisation Rezidiv	Therapie	Schwangerschaft seit OP
1	A	36 Monate	Adenokarzinom pT1b1 pN0 (0/42) G3 L1 V0 R0 Infiltrationstiefe: 12mm	Beckenwand links	Radiochemo	ja, sek. Sectio in 39+5 SSW, Cerclage im 1. Trimenon
2	B	61 Monate	Plattenepithelkarzinom pT1b1 pN0 (0/20) G3 L1 V0 R0 Infiltrationstiefe: 10mm	Beckenwand rechts parakolpisch	Radiochemo	nein

4.3.4. Rezidivfreies Überleben

Die unten gezeigte Kaplan-Meier-Kurve demonstriert die Wahrscheinlichkeit für die beiden Studiengruppen nach einem bestimmten Zeitintervall rezidivfrei zu sein. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate im Konisations-Arm betrug 93,3%, im RVT-Arm 100%. Ein Log-Rank-Test nach Mantel-Cox zur Schätzung des Signifikanzniveaus, mit dem sich zwei Kaplan-Meier-Kurven voneinander unterscheiden, wurde aufgrund der geringen Ereignisanzahl ($n=2$ Rezidive) nicht durchgeführt. Pro erklärende Variable (in dem Fall Rezidivwahrscheinlichkeit) sollten mindestens zehn Ereignisse (Rezidive) in die Auswertung eingehen um statistisch valide Rückschlüsse zu sichern (63).

Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug im o.g. Beobachtungszeitraum mit 95% Konfidenzintervall (CI) im Konisationsarm 75,7 Monate (CI: 69-82 Monate), im RVT-Arm 77 Monate (CI: 73-81 Monate).

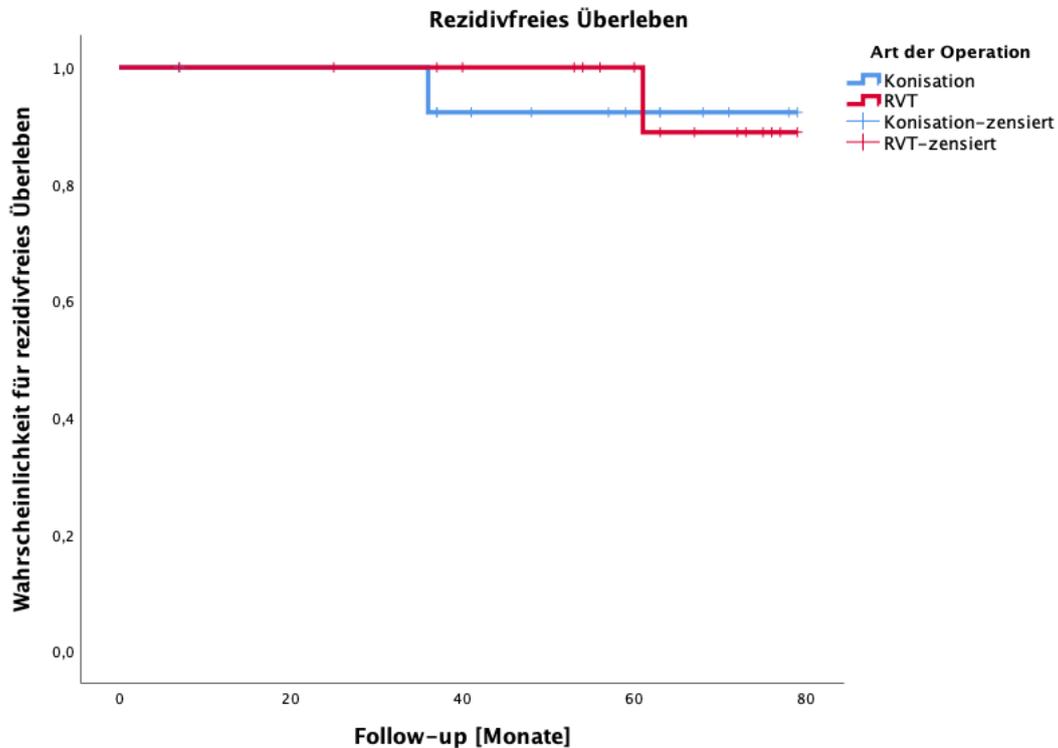


Abbildung 20 Deskriptive Darstellung nach Kaplan-Meier des rezidivfreien Überlebens in beiden Studiengruppen. Mittlere Follow-up-Zeit von 59,6 Monaten (25-79 Monate). Auf eine statistische Analyse im Sinne des Log-Rank-Testes wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (n Rezidive =2) verzichtet.

Das Tumorstadium pT1b1, niedrige Differenzierung des Tumors (G3) sowie ein L1-Status gingen mit höherer Rezidivwahrscheinlichkeit einher. Die Entität der Histologie (Plattenepithel-/ Adenokarzinom) hatte in dieser Studie keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Rezidivwahrscheinlichkeit (Vergleiche Abbildung 20, 21 und 22), wobei die Patientin mit dem Adenokarzinom früher rezidierte (36 versus 61 Monate).

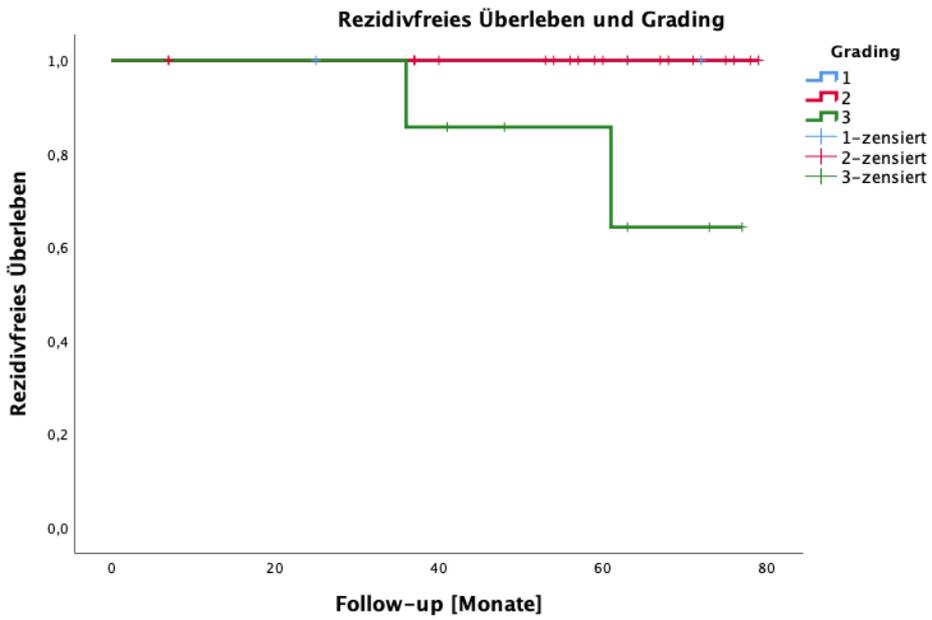


Abbildung 21 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Gratings bezogen auf die gesamte Studienpopulation (Konisation & RVT), Kaplan-Meier Kurve

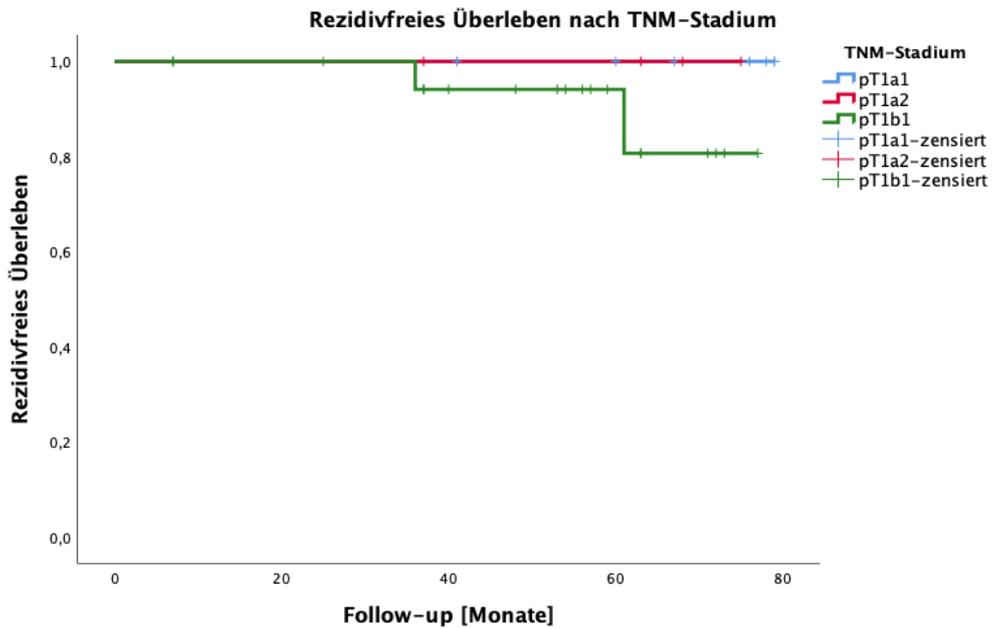


Abbildung 22 Rezidivfreies Überleben und TNM Stadium bezogen auf die gesamte Studienpopulation (Konisation & RVT), Kaplan-Meier-Kurve

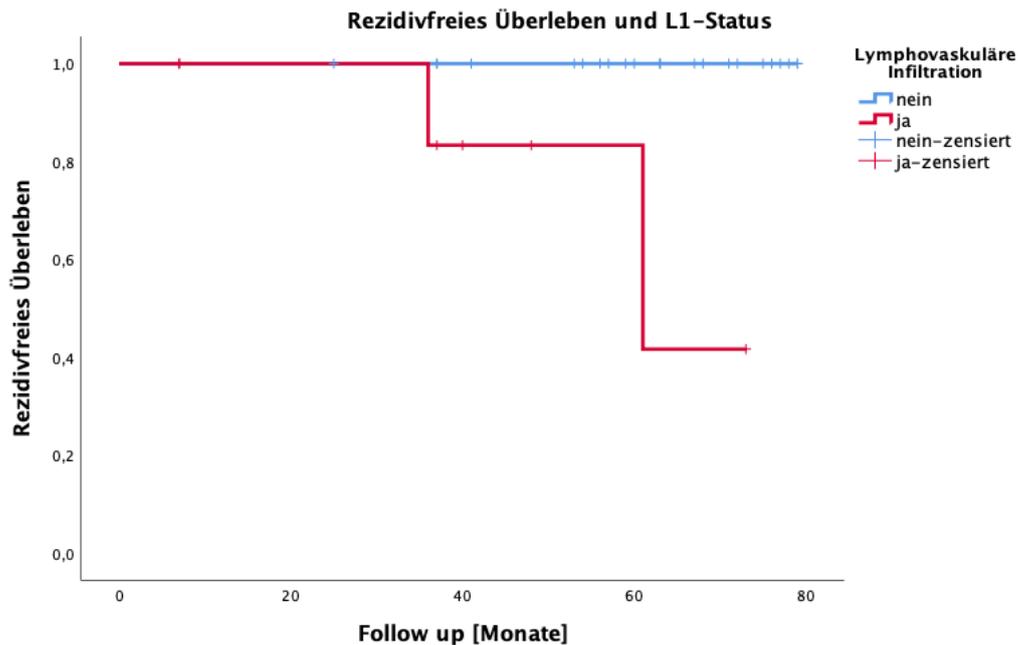


Abbildung 23 Rezidivfreies Überleben und lymphovaskuläre Infiltration bezogen auf das gesamte Studienkollektiv (Konisation & RVT), Kaplan-Meier Kurve

4.3.5. Gesamtüberleben

Während des Beobachtungsintervalls trat in keinem der beiden Studiengruppen ein Todesfall ein. Eine Ereigniszeitanalyse ist damit nicht sinnvoll. Das Gesamtüberleben beträgt 100% in beiden Studiengruppen.

4.4. Schwangerschaftsdaten

4.4.1. Schwangerschafts- und Geburtenrate, Abortrate

Innerhalb der 15 Patientinnen, die sich einer Konisation unterzogen, entstanden zwölf Schwangerschaften bei neun Frauen und es wurden neun Kinder geboren. Das entspricht einer Schwangerschaftsrate von 60% (9/15 Frauen). Dabei waren sieben Frauen einmal und zwei Frauen mehrmals schwanger. Insgesamt traten im Arm A drei Frühaborte (<14+0 SSW) auf. Bezogen auf zwölf entstandene Schwangerschaften entspricht dies einer Abortrate von 25%.

Bei den 17 Patientinnen der RVT-Gruppe entstanden sieben Schwangerschaften in sechs Frauen. Das entspricht einer Schwangerschaftsrate von 35,2% (6/17 Frauen). Fünf Frauen waren einmal schwanger, eine Frau war II-Gravida. Es wurden acht Kinder geboren, wobei eine der Schwangerschaften eine Geminigravidität war und eine andere Frau zwei Kinder nach der OP gebar. Im RVT-Arm wurde von keinem Abort berichtet.

Im exakten Test nach Fisher unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der Schwangerschaftsraten und Geburten nicht signifikant voneinander ($p=0,139$).

Tabelle 16 Anzahl der Schwangerschaften seit der OP je Studienarm.
p-Wert nach Fisher's exaktem Test für Schwangerschaft ja/nein postoperativ.

Art der Operation		<i>n</i>	Schwangerschaftsrate [%]
Konisation	Anzahl		
	Gravidität	I	7 46,7
		II	1 6,7
		III	1 6,7
Gesamt	12	60,0%	
RVT	Anzahl		
	Gravidität	I	5 29,4
		II	1 5,9
		Gesamt	7 35,2%
p-Wert			0,139

Tabelle 17 Anzahl der postoperativen Geburten pro Patientin.
(0=keine Geburt, 1= I-Para, 2= II-Para), p-Wert nach Fisher's exaktem Test für Geburt ja/nein.

	Art der Operation		Gesamt
	Konisation	RVT	
Anzahl	0	4	10
Partus seit OP	1	9	4
	2	0	2
Gesamt		13	16
p-Wert			0,139

4.4.2. Geburtsmodus und Schwangerschaftsalter bei Geburt

Von den neun Kindern im Konisationsarm kamen drei (33,3%) spontan und sechs (66,6%) per Sectio zur Welt. Sieben Kinder (77,7%) waren Reifgeborene (Geburt nach 37+0 SSW), zwei Kinder (22,2%) waren Frühgeborene.

Obligatorweise wurden im RVT-Arm alle acht Kinder per Sectio geboren. Dabei waren vier Kinder (50%) Reifgeborene, die anderen vier Kinder waren Frühgeborene (50%).

Abbildung 23 differenziert die Häufigkeit des Schwangerschaftsalters der Frühgeborenen. Im exakten Test nach Fisher zeigte sich mit einem p -Wert von 0,658 hier kein signifikanter Unterschied in den beiden Studiengruppen.

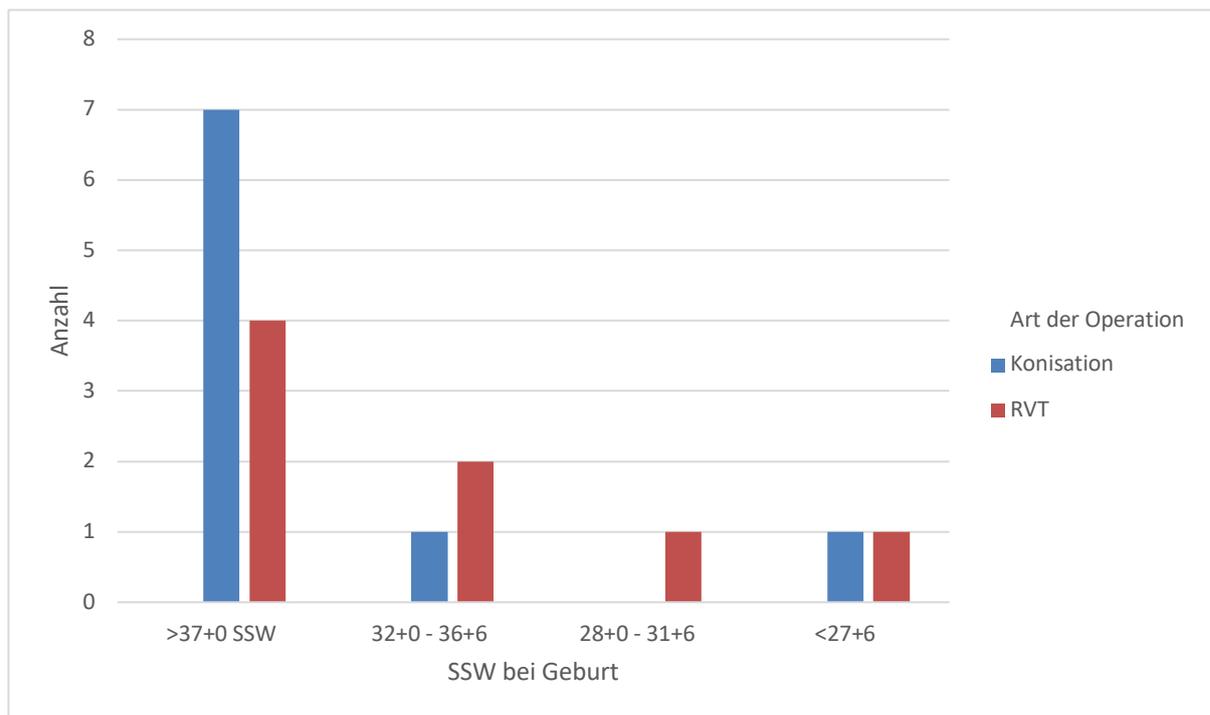


Abbildung 24 Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt je Studienarm.
 Späte Frühgeburt = 32+0 bis 36+6, frühe Frühgeburt = 28+0 bis 31+6, sehr frühe Frühgeburt = vor 27+6, Exakter Test nach Fisher: $p=0,658$

4.5. Schwangerschaftskomplikationen

Im Folgenden werden die Schwangerschaftskomplikationen der erfolgreichen Schwangerschaften, also jene der Lebendgeburten, aufgeführt: Es kam in zwei Schwangerschaften (22,2%) der zuvor konisierten Frauen zum frühen vorzeitigen Blasensprung (vBS).

In beiden Fällen führte dies zu Frühgeburtslichkeit: Bei einer Frau kam es mit 34+0 SSW zur Spontangeburt. Bei einer anderen Frau wurde in 27+0 SSW die sekundäre Sectio indiziert, da parallel ein Amnioninfektionssyndrom (AIS) vorlag. Dies war gleichzeitig die einzige Patientin in Arm A mit der Diagnose Amnioninfektionssyndrom.

Bei den trachelektomierten Patientinnen kam es in drei Schwangerschaften (37,5%) zum vBS mit konsekutivem Partus prätermaturus: Eine Patientin wurde in 30+3 SSW mit vorliegendem AIS sekundär sektioniert. Eine andere Patientin entwickelte in 33+5 SSW ein AIS und wurde entbunden. Bei der dritten Patientin geschah der vBS in 36+0 SSW und es erfolgte die Sectio nach Diagnosestellung des vBS. Die Unterschiede in den Gruppen erwiesen sich in Fisher's exaktem Test als nicht signifikant (vergleiche die p -Werte in Tabelle 19).

Bei einer Patientin der RVT-Gruppe trat eine Placenta percreta auf. Sie wurde bei pathologischem CTG in 26+6 SSW notsektioniert und simultan hysterektomiert.

Tabelle 18 Schwangerschaftskomplikationen je Lebendgeburten der zwei Studiengruppen

	Lebendgeburt nach Konisation	Lebendgeburt nach RVT	p -Wert
Gesamtanzahl	9 (100%)	8 (100%)	
Vorzeitiger Blasensprung	2 (22,2%)	3 (37,5%)	0,62
Amnioninfektionssyndrom	1 (11,1%)	2 (25%)	0,576
Placenta percreta	0 (0%)	1 (12,5%)	

5. Diskussion

5.1. Zielsetzung der Studie

Die Zielsetzung dieser Dissertation war der prospektiv-randomisierte Vergleich zweier fertilitätserhaltender operativer Therapiemöglichkeiten bei Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen. Bisher existieren hierzu lediglich retrospektive Daten. Die Hypothese war es, bei gleichbleibender onkologischer Sicherheit durch das Weglassen der Parametrienentfernung die Morbidität sowie die Frühgeburtsraten in nachfolgenden Schwangerschaften zu senken. Dabei sollte es sowohl um den Vergleich der intra- und perioperativen Komplikationen als auch um onkologische Daten und etwaige Schwangerschaftsoutcomes gehen. Die Studie begann im Mai 2014 und es wurden insgesamt 32 Patientinnen eingeschlossen, dann in die beiden Studienarme randomisiert und 56,9 Monate (25-79 Monate) im Follow-up beobachtet. Kurz zusammengefasst konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass das onkologische Outcome der konisierten Patientinnen unseres Studienkollektivs demjenigen nach RVT entsprach. Zusätzlich wurde durch die Konisation die postoperative Morbidität und die Frühgeburtsraten gesenkt, während die Fertilitätsrate höher lag. Im Folgenden werden die einzelnen Studienergebnisse kritisch diskutiert und mit der vorhandenen Literatur verglichen.

5.2. Anzahl der Studienpatientinnen

Die größte und triftigste Limitation dieser Arbeit besteht in der geringen Fallzahl von insgesamt 32 Studienpatientinnen (Arm A (Konisation) $n=15$, Arm B (RVT) $n=17$ Patientinnen). In der ursprünglichen biostatistischen Fallzahlkalkulation der SIMRA-Studie wurden $n=100$ Patientinnen je Studienarm geplant, um statistisch begründbare Aussagen zu erhalten. Dabei wurde davon ausgegangen, dass pro Jahr in einem multizentrischen Studiendesign circa 25-30 Patientinnen je Arm in die Studie eingeschlossen werden können.

Die Operation der RVT ist technisch sehr anspruchsvoll und bedarf einer erfahrenen Operateurin/eines erfahrenen Operateurs. Deutschlandweit gibt es nur sehr wenige Zentren, die die RVT anbieten und die geplante Fallzahl konnte nicht erreicht werden, da viele der angeschriebenen und eingeladenen Zentren entweder keine oder nur mangelhafte operative Expertise in der Operationstechnik der RVT vorwiesen und damit den Einschlusskriterien nicht genügten. Die hier gemessenen Ergebnisse müssen daher eher als hypothesengenerierend als -bestätigend angesehen werden.

5.3. Patientinnencharakteristika, Risikofaktoren, HPV

Die beiden Studiengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Altersstruktur, des BMI, vorangegangener Schwangerschaften und Geburten sowie den vorhandenen Risikofaktoren Nikotinkonsum, familiäre Belastung und erhaltener präoperativer HPV-Impfung. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Konisationsarm bei 31,9 Jahren (28-38 Jahren) und im RVT-Arm bei 31,6 Jahren (25-39 Jahren) und verortete sich damit genau im ersten Erkrankungsgipfel der altersspezifischen Erkrankungsrate in Deutschland (vergleiche Abbildung 1) und ist mit dem Großteil der Studien, die sich mit fertilitätserhaltender Zervixchirurgie beschäftigen, identisch (6).

Fast alle Patientinnen wiesen präoperativ eine HPV-high-risk Infektion auf (93,3%), was sich mit den Daten großer Studien deckt (14, 16, 19). Auch in dieser Studie wurde mit 73,3% aller 32 Studienpatientinnen am häufigsten HPV 16 nachgewiesen, welches als Hauptrisikovirus bekannt ist und in der prozentualen Verteilung in unserer Kohorte der Metaanalyse von Ni Li et al entspricht (19). In der Literatur wird die Infektion mit HPV 16 häufiger in Plattenepithelkarzinomen als in Adenokarzinomen berichtet. In dieser Studie waren ebenfalls Plattenepithelkarzinome häufiger HPV 16 positiv als Adenokarzinome (vergleiche Abbildung 11, $p=0,156$) (64).

Die Bedeutung der postoperativen HPV-Testung im Follow-up hat in den letzten Jahren aufgrund der exzellenten Sensitivität und der guten Prädiktion für eine Persistenz oder ein mögliches Wiederkehren der Erkrankung stark zugenommen (65).

In unserem Studienkollektiv führte die Operation in den meisten Fällen zur Sanierung der HPV-Infektion. Sechs Monate postoperativ waren lediglich in 9,3% der Fälle des Gesamtkollektivs HPV-high-risk transient nachweisbar in drei Patientinnen des RVT-Arms. In den weiteren Follow-up-Visiten war HPV nicht mehr nachweisbar und die drei Patientinnen entwickelten kein Rezidiv.

5.4. Operationsdauer

Die RVT ist eine anspruchsvolle Operation und bedarf eines erfahrenen OP-Teams, während die LEEP (auch aufgrund ihres Spektrums möglicher Komplikationen) eine der ersten Operationen ist, die Gynäkologinnen und Gynäkologen erlernen. Dies spiegelte sich in dieser Studie erheblich in der Operationsdauer nieder: Die Patientinnen, die nach der LNE eine RVT erhielten, hatten im Mittel eine knapp doppelt so lange Operationszeit von 306 Minuten (189-628 Minuten) als jene nach LEEP mit 159 Minuten (115-260 Minuten). Der Effekt zeigte eine klare Signifikanz ($p < 0,001$) mit großer Effektstärke von 3,76 (vergleiche Tabelle 5 und Abbildung 15). Plante et al. (2017) gaben in ihrer Studie eine ähnliche Operationsdauer von 148 Minuten (90-240 Minuten) für die LEEP mit pelviner LNE bei Zervixfrühkarzinomen an (66). Über die Operationsdauer der RVT mit pelviner LNE finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben im Bereich von drei bis sechs Stunden. Eine kleine Studie von Roy et al. (2000) berichtet von einer mittleren OP-Dauer von 275 Minuten (67), während ein kürzlich erschienenenes Review von Smith et al. (2020) 180 Minuten (120-330 Minuten) beziffert (68).

5.5. Vergleich der intraoperativen Komplikationen

Die große Spannbreite der Operationszeit liegt unter anderem an möglichen intraoperativen Komplikationen der RVT: Im Arm B konstatierten wir in zwei Fällen (11,7%) urogynäkologische Komplikationen während des vaginalen Teils der RVT. Bei einer Patientin kam es zu einer iatrogenen Blasenläsion (5,9%), bei einer anderen Patientin zur iatrogenen Ureterdrüchtrennung (5,9%) mit konsekutiver laparoskopischer Ureterozystoneostomie, was die OP-Dauer deutlich verlängerte. Andere intraoperative Komplikationen kamen weder im RVT-, noch im Konisationsarm vor.

Plante et al. (2004) verzeichneten in ihren 72 Fällen keine urogynäkologischen intraoperativen Komplikationen (40), während Covens et al. (1999) von Komplikationen in 25% der Trachelektomien berichteten (69).

Klinikeigene Daten von Lanowska et al. (2017) bezifferten in ihrer vorherigen Studie am gleichen Studienstandort mit 225 RVT-Patientinnen lediglich 1,4% Blasenläsionen und keine Ureterläsionen. Der relativ hohe prozentuale Anteil urogynäkologischer Komplikationen in dieser Studienkohorte könnte deswegen eher der kleinen Fallzahl zuzuschreiben sein. Betrachtet man die Literatur zu intraoperativen Komplikationen der LEEP kombiniert mit pelviner LNE finden sich insgesamt wenige bis gar keine Komplikationen. Grund ist die fehlende Entfernung des Parametriums, die für den Großteil von Komplikationen wie Blutverlust, Blasen- und Ureterläsionen, postoperativer sexueller Dysfunktion etc. hauptverantwortlich ist (70, 71). Auch in unserem Studienkollektiv kam es bei den konisierten Patientinnen zu keinen intraoperativen Komplikationen. Zusammenfassend war der gemessene Unterschied an intraoperativen Komplikationen zwischen den beiden Studiengruppen quantitativ nicht signifikant ($p=0,486$), qualitativ jedoch evident. Zur Überprüfung dessen ist eine größere Fallzahl notwendig.

5.6. Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust war in der RVT-Gruppe signifikant höher ($p<0,001$) und die mediane Differenz betrug ca. 130 ml mehr Blutverlust in der RVT-Gruppe als in der Konisations-Gruppe (Median Arm A: 70 ml (30-150 ml), Median Arm B: 200 ml (50-350 ml)). Gleiches bestätigte auch die perioperative Hämoglobindifferenz, die im RVT-Arm signifikant höher war (vergleiche Tabelle 8 und 9). Im Schnitt reduzierte sich der postoperative Hb im Konisationsarm um 0,9 g/dl, während er im RVT-Arm um 2,07 g/dl sank. In anderen Studien wurde zum Teil von größeren Blutverlusten während der RVT berichtet (z.B. Covens et al. (1999) 400 ml (200-1400 ml), Bratila et al. (2016) 486 ml (150-800 ml)) (69, 72). Der mittlere Blutverlust von ca. 70 ml im Konisationsarm stimmt in etwa mit den meisten Angaben anderer Autoren überein (60-100 ml) (70, 71).

5.7. Hospitalisierung und kurzfristige postoperative Komplikationen

Entsprechend der größeren Radikalität des Eingriffs und des postoperativ notwendigen Blasentrainings im RVT-Arm lagen die Patientinnen mit im Mittel 10,3 Tagen (5-36 Tage) signifikant länger stationär als diejenigen des Konisationsarms ($p=0,006$). Letztere waren im Schnitt 6,4 Tage (4-10 Tage) im Krankenhaus (vgl. Tabelle 10).

Im RVT-Arm kam es bei 7/17 (41,2%) Patientinnen zu kurzfristigen Komplikationen. Die Komplikationsrate in der Konisationsgruppe betrug 13,3%. Die gemessenen Unterschiede in den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 11) waren insgesamt nicht statistisch signifikant ($p=0,122$), lassen jedoch auch hier eine statistische Tendenz in Richtung zahlreicheren Komplikationen nach RVT erkennen: Deutlich wurde der Unterschied in den urogynäkologischen Problemen wie einer Blasenfunktionsstörungen (5,9% vs. 0%) und einer postoperativen Hydronephrose (5,9% vs. 0%) nach Ureterneuimplantation. Eine Patientin des RVT-Arms entwickelte außerdem eine sensible und motorische (transiente) Peroneusläsion aufgrund eines Lagerungsschadens innerhalb der Beinhalter. Bei ihr betrug die OP-Zeit 248 Minuten. Bei der Patientin mit der iatrogenen Ureterläsion entwickelte sich postoperativ eine vorübergehende Adduktorenschwäche der Beine, die ebenfalls als Lagerungsschaden gewertet wurde. Die OP-Zeit betrug hier 628 Minuten.

Dem entgegen musste bei zwei Patientinnen im Konisationsarm aufgrund nicht freier Resektionsränder kurzfristig eine Re-Konisation durchgeführt werden. Beide Patientinnen hatten das Tumorstadium pT1b1 und wiesen histologisch Adenokarzinome auf. Im RVT-Arm waren keine Zweiteingriffe notwendig. Alle Tumore wurden mit freien Resektionsrändern entfernt.

In beiden Studiengruppen kam es zu Problemen, die mit der pelvinen LNE assoziiert sind (Parästhesien im Versorgungsbereich des Nervus obturatorius und Nervus genitofemoralis, Lymphozelen).

In der Literatur wird die RVT als eine vergleichsweise komplikationsarme Operationsmethode angesehen. Intraoperative und postoperative Komplikationsraten variieren zwischen 2-25 % und beschreiben die auch hier detektierten urologischen Probleme, Blutungen, Lymphozelen und Sensibilitätsstörungen (40, 68, 69). Die doch eher hohe Komplikationsrate von 41% in diesem RVT-Kollektiv fällt am ehesten aufgrund der geringen Fallzahl ins Gewicht. Ob diese tatsächlich so hoch liegt, müsste durch mehr operierte Patientinnen bestätigt werden.

5.8. Vergleich der langfristigen postoperativen Komplikationen

Tabelle 13 demonstriert die aufgetretenen Langzeitprobleme in beiden Studiengruppen. Langfristige Unterschiede hinsichtlich einer **Blasenfunktionsstörung**, wie es sie unmittelbar postoperativ gab, waren langfristig nicht zu registrieren. In beiden Gruppen schilderten jeweils drei Patientinnen milde Stress- bzw. Dranginkontinenzsymptomatik. Bei vier dieser sechs Patientinnen könnte die Ursache eher Folge von Geburten sein, die postoperativ in der Zwischenzeit stattfanden. Langfristige Miktionsstörungen nach RVT werden zum Beispiel von Speiser & Lanowska et al. (2017) mit 3-6 % beziffert (39, 73) und sind nach Konisation aufgrund der belassenen Integrität der Parametrien sehr selten.

Interessanterweise traten in dieser Studie zu 23,5% im RVT-Arm und zu 20% im Konisationsarm postoperative **Zervixstenosen** auf. Speiser et al. (2017) bezifferten in ihrem Berliner Kollektiv zum Follow-up nach RVT die Rate an Zervixstenosen mit 14% und als eines der Hauptprobleme nach RVT (73). In der Literatur variieren die Angaben zwischen 0 und 73,3%, wobei die mittlere Rate des Vorkommens an Zervixstenosen nach RVT bei ca. 10,5 % liegt (74). Nach LEEP hingegen wird deutlich seltener als nach RVT von Zervixstenosen berichtet: In einer Studie von Li et al. (2020) traten diese in 7,5% (drei Patientinnen) nach Konisation und pelviner LNE auf (75). Dilatationsbedürftige Zervixstenosen nach Elektrokonisation bei CIN III traten in einer retrospektiven Analyse von 522 Patientinnen (Tanaka et al. (2017)) lediglich bei 4 Patientinnen, also in 0,8% auf (76). Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die große Metaanalyse von Kyrgiou et al. (2006), die keine signifikant erhöhte Häufigkeit von Zervixstenosen nach Konisation bei CIN III zeigte (53).

Folgende Überlegungen zur hohen Rate an Zervixstenosen nach Konisation in unserem Studienkollektiv: Bei 86,7% der Patientinnen, die in dieser Studie in den Konisations-Arm randomisiert worden sind, handelt es sich um Re-Konisationen, da die Diagnosesicherung des Karzinoms bereits als Konisation erfolgt war (vgl. Tabelle 3). Es muss also davon ausgegangen werden, dass mehr und „tieferes“ zervikales Gewebavolumen als nach einmaliger Konisation entnommen wurde. Mehrere Studien beschreiben eine höhere Inzidenz von Zervixstenosen nach Entnahme tiefer Koni (>20mm) und wiederholtem Trauma an der Zervix. Dies könnte hier als kausal gewertet werden (77, 78).

Milde **Lymphödeme der Beine** (Stadium 1) kamen im Konisationsarms zu 33,3% und im RVT-Arm zu 29,4% vor. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied und das Symptom entsteht pathophysiologisch eher als Folge der pelvinen LNE als aufgrund der unterschiedlichen Radikalität in der Zervixchirurgie. Der relativ hohe prozentuale Anteil ist hier dennoch am ehesten der kleinen Fallzahl zuzuschreiben. In anderen Studien waren langfristige Beinödeme in 7-24% der Operierten evident (39, 73).

Langfristige (geringe) **Sensibilitätsstörungen** im Bereich des Nervus obturatorius und genitofemoralis traten etwas häufiger (52,9%) im RVT-Arm als in der Konisationsgruppe auf (33,3%). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,484$), müsste aber auch hier durch eine größere Stichprobengröße überprüft werden. Die von den Patientinnen in beiden Gruppen angegebenen Dys-/Hyp- oder Parästhesien im Bereich der Oberschenkelinnenseiten und/oder Leiste(n) sprechen für eine Beschädigung o.g. Nerven, die bei der pelvinen LNE entstehen. Die zum Teil recht hohen, aber leider zum aktuellen Zeitpunkt unvermeidbaren Raten an postoperativen Symptomen nach pelviner LNE wie Lymphödeme oder Sensibilitätsstörungen werden in mehreren großen Studien belegt (79). In der Literatur findet sich kein Hinweis darauf, dass o.g. Symptome durch das Weglassen der Parametrienresektion, d.h. durch Konisation statt RVT, vermieden werden könnten.

In der RVT-Gruppe gaben im langfristigen postoperativen Verlauf deutlich mehr Frauen **Dyspareunie** an als im Konisationsarm (52,9% vs. 20%). Der Effekt war statistisch nicht signifikant ($p=0,12$), aber zumindest hypothesengenerierend. Andere Autoren untersuchten die Sexualität nach zervikalen Eingriffen genauer: In einer Fall-Kontroll-Studie untersuchten Froeding et al. (2014) Frauen nach RVT mit dem Female Sexual Function Index (FSFI) und stellten erhöhte Scheidentrockenheit, ein Gefühl von "vaginal shortness", mehr Angst vor und Schmerzen beim Geschlechtsverkehr fest. Insgesamt waren 44,4% der Frauen ein Jahr nach RVT in der sexuellen Funktion deutlich beeinträchtigt (80). Song et al. (2012) untersuchten mit demselben Fragebogen Frauen mit Zervixfrühkarzinomen und verglichen jene die eine Konisation erhalten hatten mit trachelektomierten Patientinnen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Frauen nach Konisation durchschnittlich einen normalen Punktescore im FSFI, also keine wesentliche Einschränkung erfuhren, wohingegen diejenigen mit RVT globale sexuelle Defizite in nahezu allen sexuellen Teilbereichen aufwiesen. Die Ergebnisse waren signifikant (81). Meine Analyse kann diesen Effekt aufgrund der höheren Anzahl an langfristig erfahrener Dyspareunie in der RVT-Gruppe unterstreichen, obgleich keine differenzierte Sexualanamnese im Follow-up erfolgt ist.

5.9. FIGO-Stadium

Der Anteil an FIGO IB1-Stadien war mit 65,6% (RVT-Arm: 64,7%; Konisations-Arm 66,7%) am höchsten (vergleiche Tabelle 4). Insgesamt fand sich in beiden Studienarmen eine homogene Verteilung der Stadien und keine signifikanten Häufungen höherer oder niedriger Stadien in einer der Gruppen. Im Großteil der Studien, die sich mit fertilitätserhaltender Zervixchirurgie bei Zervixfrühkarzinomen beschäftigen, liegt eine ähnliche Stadienverteilung vor. Die meisten Tumore befinden sich im FIGO IB1-Stadium (39, 68, 70).

5.10. Tumorhistologie im Studienkollektiv

Bezogen auf die Häufigkeitsverteilung werden in der Literatur in ca. 80% Plattenepithelkarzinome versus ca. 20% Adenokarzinome vorgefunden (49).

Gleichzeitig wird in den letzten Jahren ein steigender Anteil an Adenokarzinomen beschrieben (40, 82). Ein schlechteres onkologisches Outcome der Adenokarzinome wird immer wieder diskutiert. Betrachtet man die Therapie der Zervixfrühkarzinome, scheint es prognostisch jedoch keinen Unterschied zu Plattenepithelkarzinomen zu geben (57, 83). In dieser Studie war der Anteil an Adenokarzinomen (43,8%) insgesamt recht hoch und im RVT-Arm sogar anteilig höher als der der Plattenepithelkarzinome. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen bestand aber nicht (Adeno-Ca. im RVT-Arm: 52,9%, Konisationsarm: 33,3%, $p=0,373$, vergleiche Tabelle 4). Der Trend des steigenden Anteils an Adenokarzinomen kann in dieser Studie somit bestätigt werden, müsste jedoch durch eine größere Fallzahl überprüft werden.

5.11. Onkologisches Outcome: Rezidive

Tabelle 15 charakterisiert die klinischen Eigenschaften der beiden eingetretenen Rezidive. Evident ist; dass beide Rezidive die höchsten in dieser Studie zulässigen Tumorstadien (pT1b1), das schlechteste Grading (G3), eine positive lymphovaskuläre Infiltration (L1) und eine recht hohe (und innerhalb des Studienkollektivs die beiden höchsten) Tumordinfiltrationstiefen von 10 bzw. 12 mm aufwiesen. All die genannten Faktoren waren auch in anderen Studien Prädiktoren einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit, da damit die Möglichkeit der Parametrieninfiltration steigt (59, 84, 85). Beide Rezidive traten als Beckenrezidive auf. Bezüglich der Lokalisation von Rezidiven bezifferten Plante et al. (2008) Beckenrezidive nach operativer Therapie von Zervixfrühkarzinomen mit 40% und damit als häufig (84).

5.11.1. Onkologisches Outcome nach RVT

Die RVT gilt als onkologisch sichere und der Hysterektomie gleichwertige fertilitätserhaltende Therapieoption für Zervixkarzinome < 2cm. Unser 5-Jahres-rezidivfreies Überleben im RVT-Arm betrug 100%, das mittlere rezidivfreie Überleben 77 Monate (95% CI: 73-81 Monate), das 5-Jahres Gesamtüberleben 100%. Ob der kleinen Fallzahl kann die onkologische Sicherheit der RVT somit durch unsere Studie erneut bestätigt werden.

In einer 2020 von Smith et al. verfassten Metaanalyse betrug die Rezidivrate der RVT bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 50,9 Monaten (9,8-202 Monate) 3,8 % und die mittlere Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug 26,1 Monate (11-44 Monate). Die 5-Jahres-Rate für rezidivfreies Überleben betrug hier 94,4% (88-97,3%) (68). Das einzige Rezidiv im RVT-Arm in meiner Studie war ein Plattenepithelkarzinom der linken Beckenwand, welches 61 Monate nach Erstdiagnose aufgetreten war. Verglichen mit anderen Studien ist dies ein recht später Zeitpunkt des Rezidivierens, da die meisten Rezidive innerhalb der ersten ein bis drei Jahre nach Diagnosestellung auftreten (39, 41, 68). Die Hypothese eines Zweitkarzinoms war hier zu diskutieren, wurde jedoch durch die pathologische Beurteilung verworfen. Vereinzelt wurde auch in anderen Studien über sehr späte Rezidive berichtet (z.B. Lanowska et al. (2011) 108 Monate) (39).

5.11.2. Onkologisches Outcome nach Konisation

Das Rezidiv im Konisationsarm unserer Studie trat 36 Monate nach Diagnosestellung auf, war ein Adenokarzinom und wies eine initiale Tumordinfiltrationstiefe von 12mm auf. Das frühere Auftreten dieses Rezidivs im Vergleich zu dem des RVT-Arms wirft erneut die Hypothese einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit von Adenokarzinomen auf (s.o.). Relevant ist hier jedoch auch die Tumordinfiltrationstiefe: Diese Patientin hatte im Konisationsarm die tiefste Tumordinfiltration und rezidierte. In vielen Studien wird bei einer Tumordinfiltration >10mm sowie positivem L1-Status eine höhere Rate an Parametrieninfiltration beschrieben, was die Rezidivwahrscheinlichkeit potenziell erhöht (84, 86).

In unserem Beobachtungszeitraum beträgt die Rezidivrate im Konisationsarm 6,6%, das 5-Jahres-rezidivfreie Überleben 93,3 % und das mittlere rezidivfreie Überleben 75,7 Monate (95% CI 69-82 Monate).

Insgesamt existieren bisher wenige und ausschließlich retrospektive, nicht randomisierte Analysen zur onkologischen Sicherheit der einfachen Konisation bei FIGO IB1 Zervixfrühkarzinomen. Theofanakis et al. fassen in ihrem 2020 erschienen systematischen Review diese Studien zusammen (70).

Die Studie mit dem größten Kollektiv von 54 Patientinnen erschien 2017 von Tamao et al. Die Autoren untersuchten retrospektiv Patientinnen nach Messer- oder Laserkonisation und beidseitiger pelviner LNE und berichteten während des mittleren Follow-up von 55 Monaten von 7 Rezidiven (13%). Das Studiendesign erscheint etwas heterogen, da vereinzelt auch Patientinnen mit Tumoren >2cm eingeschlossen wurden, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten und 11 Patientinnen bekamen aufgrund "histologischer Risikofaktoren" adjuvant Paclitaxel mit Carboplatin. Die hohe Rezidivrate von 13% ist aus den genannten Gründen und dem offensichtlichen Hochrisikokollektiv nicht direkt mit unserem Studienkollektiv vergleichbar und die Autoren empfahlen selbst weitere und eindeutige Untersuchungen (50). Die zweitgrößte retrospektive Analyse bieten Lindsay et al. (2014): Sie untersuchten 43 Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen FIGO IB1 < 2cm nach bilateraler LNE und wiederholter LLETZ (ähnlich zu diesem Studiendesign) und hatten ein Follow-up von 43 Monaten (0-91 Monate). Das Gesamtüberleben lag bei 100% und es traten 2 Rezidive (4,7%) auf: Eine Patientin mit zentralem Zervixrezidiv eines initial IA2 G1 Plattenepithelkarzinoms 33 Monate nach Diagnosestellung, die andere Patientin mit endozervikalem Rezidiv eines initial IB1 G2 L1 Adenokarzinoms 25 Monate nach Erstdiagnose (87). Die Überlebens- und Rezidivdaten von Lindsay et al. (2014) sind sehr ähnlich zu den hier erhobenen und insgesamt mit denen des onkologischen Outcomes nach RVT vergleichbar.

5.12. Vergleich der Schwangerschaftsdaten

5.12.1. Fertilitätsraten, Abortraten

Die Schwangerschaftsrate nach RVT lag in diesem Studienkollektiv mit 35,2% niedriger als jene des Konisationsarms mit 60%, wobei keine Differenzierung nach konkretem Kinderwunsch erfolgt ist und der Unterschied nicht signifikant, aber richtungsweisend war ($p=0,139$). Die absolute Schwangerschaftsrate des RVT-Arms ist vergleichbar mit anderen Studien, z.B. 37,8% im systematischen Review von Smith et al. (2020) (68). In der Literatur finden sich bezüglich der Schwangerschaftsrate nach RVT stark differierende Angaben, je nachdem, ob in der Auswertung ein akuter Kinderwunsch berücksichtigt wurde oder nicht. Die Übersichtsarbeit von Zhang et al. (2017), die 43 Studien zur RVT zählt, bezifferte eine globale Schwangerschaftsrate nach RVT von 20,5% (56).

Die Schwangerschaftsrate von 60% im Konisationsarm entsprach den Ergebnissen der Metaanalyse von Bentivegna et al. (2016), die die Schwangerschaftsrate nach Konisation wegen Zervixkarzinom untersuchten und sie mit 56% bezifferten. Zhang et al. (2017) konstatierten in der Metaanalyse von 17 Studien eine Schwangerschaftsrate von 36,1% (56). Um die erkennbare Tendenz, dass Frauen nach der konservativen OP eine höhere Fertilität aufweisen, zu untersuchen, wird eine höhere prospektive Fallzahl und Anzahl an Schwangerschaften benötigt. Es sollte trotz der Tatsache, dass alle eingeschlossenen Studienpatientinnen früher oder später einen Kinderwunsch angaben und sich deswegen überhaupt für eine fertilitätserhaltende Operation entschieden, eine Adjustierung der Zahlen an den konkreten Kinderwunsch der Frauen erfolgen. Dieser tritt nach der onkologischen Diagnose häufig zunächst in den Hintergrund (38).

In der RVT-Gruppe kam es zu keinen Aborten (0%), was die zuvor von Mangler und Speiser et al. (2012) beschriebenen niedrigen Abortraten von 8,3 bzw. 5 % unterschreitend bestätigt (42, 44). Bei den Frauen nach Konisation traten drei Frühaborte auf (Abortrate 25%). Zhang et al. (2017) bezifferten die Abortrate nach Konisation mit 14,8% und nach RVT mit 24% (56). Um diesbezüglich eine tragfähige Aussage treffen zu können, ist die Erforschung eines größeren Studienkollektivs empfehlenswert und notwendig.

5.12.2. Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtlichkeit

Insgesamt wurden von neun konisierten Frauen neun Kinder geboren und im RVT-Arm acht Kinder von sechs Frauen. Die Häufigkeit von Geburten unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Die Rate an Frühgeburten betrug im RVT-Arm 50% und im Konisationsarm 22,2% und war damit um mehr als die Hälfte geringer. Alle Frühgeburten im Konisationsarm entstanden aufgrund der Folgen eines frühen vBS. Eines der beiden Neonaten kam vor 28+0 SSW als frühe Frühgeburt zur Welt. Das deutlich gesteigerte Risiko für einen vBS nach stattgehabter Konisation (RR 2,15) wurde von Kyrgiou et al.(2016) beschrieben (52).

In der Metaanalyse von Zhang et al. (2017) wurden durchschnittlich nur 6,8% (1,5%-15,5%) der Kinder nach Konisation und pelviner LNE vor 37+0 SSW geboren.

Die RVT hat in allen Studien einen deutlich höheren Anteil Frühgeborener. Die Ursache für die Frühgeburtlichkeit in unserer Studie war in 75% der Fälle (drei von vier Lebendgeburten) ein vorzeitiger Blasensprung bzw. eine Chorioamnionitis. Mangler et al. (2012) konstatierten in ihrem RVT-Kollektiv ähnlich hohe Frühgeburtsraten (vor 37+0 SSW) von über 50%, bei Rob et al. (2011) waren es 44%. Hauptursächlich war auch hier die Komplikation des vBS mit konsekutiver chorioamniotischer Infektion (36, 44). Eine andere Patientin des RVT-Arms bekam ihr Kind in 26+6 SSW aufgrund von Komplikationen einer Placenta percreta.

In der Literatur finden sich keine genauen Hinweise für ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer abnorm invasiven Placenta nach stattgehabter RVT. Das Risiko ist jedoch generell nach uterinen Eingriffen, insbesondere nach solchen des Corpus uteri (wie z.B. stattgehabter Sectio cesarea), erhöht (88). Bei unserer Patientin handelte es sich um die erste Schwangerschaft und sie hatte neben der RVT keine uterinen Voroperationen.

5.13. Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend konnte meine Studie folgende Aspekte schlussfolgern:

- Das onkologische Outcome von 15 LEEP-konisierten Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen bis FIGO IB1 < 2cm, deren Daten prospektiv-randomisiert und bizenitrisch erhoben wurden, entspricht dem von RVT-Patientinnen.
- Die Patientinnenauswahl für ein konservatives, weniger radikales Procedere muss sorgfältig getroffen werden und sollte zum aktuellen Zeitpunkt nur unter Studienbedingungen an erfahrenen gynäkoonkologischen Zentren erfolgen.
- Relevante Prognoseparameter für ein Rezidiv der Erkrankung sind höheres Tumorstadium, die Tumorgröße, die Tumorinfiltrationstiefe >10mm, die lymphovaskuläre Infiltration (L1) und eine niedrige Differenzierung der Tumore (G3).

- Die LEEP-Konisation mit pelvinem Lymphknotenstaging reduziert im Vergleich zur RVT die OP-Dauer, den Blutverlust, die Krankenhausaufenthaltsdauer und intraoperative (urologischen) Komplikationen sowie sehr wahrscheinlich auch postoperative sexuelle Funktionsstörungen der Frau. Kurzum: Die Morbidität kann damit gesenkt werden.
- Damit zukünftig auch unter den konisierten Frauen weniger Zervixstenosen inzidieren, könnte ein Studienprotokoll erwogen werden, dass im Falle einer R0-Situation nach diagnostischer Konisation *keine* Re-Konisation empfiehlt, damit wiederholte zervikale Traumata vermieden werden. Re-Konisationen könnten ursächlich für eine erhöhte Rate an Zervixstenosen sein und nachfolgende Schwangerschaften verkomplizieren.
- Die LEEP-Konisation im Vergleich zur RVT ging mit einer höheren Fertilitätsrate und geringeren Frühgeburtsrate einher und ist deswegen vielversprechend zur Optimierung der Behandlung von Frauen mit Zervixfrühkarzinomen, Wunsch nach Fertilitätserhalt und einer Niedrigrisikokonstellation. Auch nach (wiederholter) Konisation stellen jedoch vorzeitige Blasensprünge und Chorioamnitiden eine wesentliche Schwangerschaftskomplikation dar. Eine höhere Anzahl an Schwangerschaften und Geburten sowie die Auswertung des neonatologischen Outcomes wird zukünftig mehr Evidenz in dieses Thema einbringen.
- Um statistisch begründbare Aussagen zur endgültigen onkologischen Sicherheit eines konservativen Procederes treffen zu können, bedarf es dem Fortgang der SIMRA-Studie und weiterer prospektiv-randomisierter, kontrollierter Studien, die die Rolle des Weglassens der Parametrienresektion im Niedrigrisikokollektiv mit größerer Fallzahl untersuchen. Die Machbarkeit eines solchen konservativen, weniger radikalen Procederes bei Zervixfrühkarzinomen wird aktuell in drei weiteren prospektiv-randomisierten und kontrollierten Studien evaluiert. Dies sind die kanadische „SHAPE“-Studie, die „ConCerv“-Studie und die „GOG-278“-Studie, deren Ergebnisse zukünftig weitere Rückschlüsse hinsichtlich der richtigen prätherapeutischen Patientinnenauswahl ermöglichen werden.

Literaturverzeichnis

1. (WHO) WHO. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cervical cancer 2017, Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>., zugegriffen am 02.12.2020
2. Institut RK. Krebs in Deutschland 2015, Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c53_gebaermutterhals.pdf?sessionid=7DB2363EBB04B95BDB5969B1F2F2104C.2_cid363?__blob=publicationFile., zugegriffen am 01.06.2016
3. Deutschland GdeKi. C53 Gebärmutterhals 2013 [Available from: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>., zugegriffen am 05.06.2019
4. Seifert U, Klug SJ. [Early detection of cervical cancer in Germany: evidence and implementation]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2014;57(3):294-301.
5. e.V. AdwmF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinom 2014, Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf., zugegriffen am 05.06.2016
6. Robert Koch Institut ZfK. Krebs in Deutschland - Gebärmutterhalskrebs. 2021.
7. Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H, Lichtenegger W. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. Acta Cytol. 1999;43(2):195-200.
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60(5):277-300.
9. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Virology. 2009;384(2):260-5.
10. Pathirana D, Hillemanns P, Petry KU, Becker N, Brockmeyer NH, Erdmann R, Gissmann L, Grundhewer H, Ikenberg H, Kaufmann AM, Klusmann J, Kopp I, Pfister H, Rzany B, Schneede P, Schneider A, Smola S, Winter-Koch N, Wutzler P, Gross G. Short version of the German evidence-based Guidelines for prophylactic vaccination against HPV-associated neoplasia. Vaccine. 2009;27(34):4551-9.
11. online A. S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien 2013 Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfprävention_HPV_assoziierter_Neoplasien_2013-12.pdf., zugegriffen 06.06.2017

12. Schiffman M, Affiliations of authors: Division of Cancer Epidemiology and Genetics NCI, Bethesda, MD (MS, NW, SW, JCG, PEC), Division of Gynecologic Oncology KPMCP, Oakland, CA (WK), American Society for Clinical Pathology W, DC (PEC), Wentzensen N, Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;103(5):368-83.
13. Zhu Y, Wang Y, Hirschhorn J, Welsh KJ, Zhao Z, Davis MR, Feldman S. Human Papillomavirus and Its Testing Assays, Cervical Cancer Screening, and Vaccination. *Adv Clin Chem*. 2017;81:135-92.
14. zur Hausen H. Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1288(2):F55-78.
15. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V, Group WIAfRoCMW. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2.
16. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
17. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(1):11-22.
18. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99.
19. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer*. 2011;128(4):927-35.
20. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Rollo D, Sessa C, Group EGW. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii27-32.
21. Riede U-N. Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie. In: Werner M, Freudenberg N, SpringerLink, editors. *Springer-Lehrbuch: Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg*; 2009. p. S. 485 ff.
22. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6):982-9.

23. Wittekind C. TNM-Atlas illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren / hrsg. und übers. von Ch. Wittekind. 5. Aufl. ed. Heidelberg: Heidelberg : Springer; 2005. p. S.239 ff.
24. Horn LC, Brambs CE, Opitz S, Ulrich UA, Höhn AK. [The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?]. *Pathologe*. 2019;40(6):629-35.
25. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
26. Marnitz S, Köhler C, Affonso RJ, Schneider A, Chiantera V, Tsounoda A, Vercellino F. Validity of laparoscopic staging to avoid adjuvant chemoradiation following radical surgery in patients with early cervical cancer. *Oncology*. 2012;83(6):346-53.
27. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, Ryu HS, Nam JH, Chung HH, Park NH, Song YS, Behtash N, Kamura T, Cai HB, Kim JW. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(2):115-24.
28. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007406.
29. Bundesamt S. Bevölkerung: Geburten 2017, Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/GeburtenMutteralter.html>., zugegiffen am 13.07.2018
30. 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;95 Suppl 1:S43-103.
31. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer*. 2016;115(9):1140-6.
32. 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;97(1):90-5.
33. 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;100(1):73-8.

34. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1895-904.
35. Cosson MDQDD. *Vaginale Chirurgie* 1. Aufl. ed. München [u.a.]: München u.a. : Elsevier, Urban & Fischer; 2007. p. S.75-7.
36. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):192-200.
37. Martinez A, Poilblanc M, Ferron G, De Cuypere M, Jouve E, Querleu D. Fertility-preserving surgical procedures, techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(3):407-24.
38. Speiser DK, C; Schneider, A; Mangler, M. Radikale vaginale Trachelektomie. *Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt*. 2013.
39. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Köhler C, Speiser D. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(8):1458-64.
40. Plante M, Renaud MC, François 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;94(3):614-23.
41. Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A, (AGO) GAOGO. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):506-11.
42. Speiser D, Mangler M, Köhler 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;21(9):1635-9.
43. 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;98(1):3-10.
44. Mangler M, Speiser D, Nguyen BD, Cremer M, Koehler C, Schneider A, Lanowska M. Neonatal outcome in infants of patients with radical vaginal trachelectomy. *J Perinat Med*. 2012;40(5):503-9.

45. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(9):1054-60.
46. Uhl B, Brunnert K. *OP-Manual Gynäkologie und Geburtshilfe : alles für den OP und die Station / hrsg. von Bernhard Uhl. Klaus Brunnert. 2., aktualisierte und erw. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Stuttgart u.a. : Thieme; 2013.*
47. Vercellino GF, Erdemoglu E, Kyeyamwa S, Drechsler I, Vasiljeva J, Cichon G, Schneider A. Evaluation of the VITOM in digital high-definition video exocolposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(4):292-5.
48. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):908-14.
49. e.V. AdwmF. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinom 2014 [Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf., zugegriffen erstmalig am 01.06.2016
50. Tomao F, Maruccio M, Preti EP, Boveri S, Ricciardi E, Zanagnolo V, Landoni F. Conization in Early Stage Cervical Cancer: Pattern of Recurrence in a 10-Year Single-Institution Experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(5):1001-8.
51. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskevidis E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1284.
52. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevasidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Bennett P, Paraskevidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2016;354:i3633.
53. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevasidi E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98.
54. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1154-9.

55. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1195-211.e5.
56. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, Qi G, Li M, Yang X, Kong B. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46580-92.
57. Rob L, Charvat M, Robova H, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Skapa P. Less radical fertility-sparing surgery than radical trachelectomy in early cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(1):304-10.
58. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):254-9.
59. Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):321-5.
60. Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, Parma G, Fagotti A, Fanfani F, Landoni F. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):557-60.
61. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, A Meta-Analysis. *Acta Med Port*. 2019;32(3):219-26.
62. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A, Group AS. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2943-51.
63. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
64. Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer*. 1996;77(11):2275-9.
65. Costa S, Venturoli S, Origoni M, Preti M, Mariani L, Cristoforoni P, Sandri MT. Performance of HPV DNA testing in the follow-up after treatment of high-grade cervical lesions, adenocarcinoma in situ (AIS) and microinvasive carcinoma. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:528.

66. Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(5):1021-7.
67. Roy M, Plante M. [Radical vaginal trachelectomy for invasive cervical cancer]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2000;29(3):279-81.
68. Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, Leitao MM, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Mueller JJ. Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(3):533-42.
69. 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;86(11):2273-9.
70. Theofanakis C, Haidopoulos D, Thomakos N, Rodolakis A, Fotopoulou C. Minimizing Fertility-sparing Treatment for Low Volume Early Stage Cervical Cancer; Is Less the (R)Evolution? *Anticancer Res*. 2020;40(7):3651-8.
71. Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):624-7.
72. Brătilă E, Brătilă CP, Coroleuca CB. Radical Vaginal Trachelectomy with Laparoscopic Pelvic Lymphadenectomy for Fertility Preservation in Young Women with Early-Stage Cervical Cancer. *Indian J Surg*. 2016;78(4):265-70.
73. Speiser D, Malik S, Lanowska M, Bartens A, Blohmer JU, Mangler M. Follow-up after radical vaginal trachelectomy (RVT): patients' problems and physicians' difficulties. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(3):559-64.
74. Li X, Li J, Wu X. Incidence, risk factors and treatment of cervical stenosis after radical trachelectomy: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1751-9.
75. Li X, Xia L, Chen X, Fu Y, Wu X. Simple conization and pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A retrospective analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):231-5.
76. Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Iwamiya T, Okazawa A, Hashimoto K, Kobayashi E, Mabuchi S, Sawada K, Tomimatsu T, Yoshino K, Kimura T. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(5):921-6.
77. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstet Gynecol*. 1996;88(6):933-8.

78. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):657-60.
79. Volpi L, Sozzi G, Capozzi VA, Ricco' M, Merisio C, Di Serio M, Chiantera V, Berretta R. Long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(2):312-9.
80. Froeding LP, Ottosen C, Rung-Hansen H, Svane D, Mosgaard BJ, Jensen PT. Sexual functioning and vaginal changes after radical vaginal trachelectomy in early stage cervical cancer patients: a longitudinal study. *J Sex Med.* 2014;11(2):595-604.
81. Song T, Choi CH, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Bae DS. Sexual function after surgery for early-stage cervical cancer: is there a difference in it according to the extent of surgical radicality? *J Sex Med.* 2012;9(6):1697-704.
82. 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;81(2):133-7.
83. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Pathologic features, treatment options, clinical outcome and prognostic variables. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:103-14.
84. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2 Suppl):S105-10.
85. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):290-7.
86. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol.* 2002;84(1):145-9.
87. Lindsay R, Burton K, Shanbhag S, Tolhurst J, Millan D, Siddiqui N. Fertility conserving management of early cervical cancer: our experience of LLETZ and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(1):118-23.
88. Carusi DA. The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(4):733-42.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Raphael Reinemer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Patientinnen mit Zervixfrühkarzinomen und Wunsch nach Fertilitätserhalt – Eine prospektiv randomisierte und kontrollierte Therapieoptimierungsstudie zum Vergleich der einfachen Konisation mit der radikalen vaginalen Trachelektomie / Prospective and randomized controlled trial to compare fertility preserving surgery in patients with early-stage cervical cancer treated either by simple conization versus radical vaginal trachelectomy“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Berlin, 27.04.2021

Raphael Reinemer

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau PD. Dr. med. Mandy Mangler für Ihre Offenheit und Inspiration sowie Ihr Vorbild als Gynäkologin.

Gleichermaßen danke ich Florian Nitsch und Sia an meiner Seite, sowie der einzigartigen Lena B., dem guten Danny P., und allen anderen Freunden für die emotionale Unterstützung.