

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

DISSERTATION

Standardisierung der pathomorphologischen Aufarbeitung von radikalen  
Hysterektomiepräparaten und Entwicklung eines klinischen radikalen Hysterektomie-  
Modells

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Pepper

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstrakt, deutsch</b> .....	<b>7</b>
<b>Abstract, english</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1. Das Zervixkarzinom</b> .....	<b>11</b>
1.1.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms in Deutschland .....	11
1.1.2. Risikofaktoren und Prävention .....	11
1.1.3. Vorstufen und Früherkennung.....	12
1.1.4. Diagnostik.....	12
1.1.5. Tumortypisierung und Stadieneinteilung .....	13
1.1.6. Therapie .....	13
1.1.6.1. Operative Therapie.....	14
1.1.6.2. Radiochemotherapie .....	14
1.1.6.3. Chemotherapie .....	15
<b>1.2. Radikale Hysterektomie</b> .....	<b>15</b>
<b>1.3. Pathologische Aufarbeitung der Präparate</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4. Onkologische Relevanz der Parametrien</b> .....	<b>18</b>
<b>1.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit</b> .....	<b>19</b>
<b>2. Patientenkollektiv und Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1. Studienpopulation</b> .....	<b>20</b>
2.1.1. Ausschlusskriterien .....	20
<b>2.2. Operationsverfahren</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3. Makroskopische und histopathologische Aufarbeitung</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4. Histopathologische Befundung</b> .....	<b>23</b>
2.4.1. Tumortyp .....	23
2.4.2. TNM-Stadium .....	23
2.4.3. Histologisches Grading .....	23

## Inhaltsverzeichnis

2.4.4. L-, V- und Pn-Status .....	25
2.4.4. R-Status und Abstand zu den Resektionsrändern .....	26
2.4.5. Parametrane Infiltration .....	26
2.4.6. Befunddokumentation .....	26
<b>2.5. Datenerhebung .....</b>	<b>27</b>
<b>2.6. Statistische Analyse .....</b>	<b>28</b>
2.6.1. Ethikvotum und statistische Beratung .....	28
2.6.2. Durchführung der statistischen Auswertung.....	29
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. Operative Daten.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3. Vollständigkeit der histologischen Merkmale .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4. Histologische Merkmale .....</b>	<b>32</b>
3.4.1. Histologischer Tumortyp.....	32
3.4.2. TNM-Stadium .....	33
3.4.3. V-, L-, Pn- und R-Status, Grading .....	33
<b>3.5. Makroskopische Merkmale.....</b>	<b>34</b>
3.5.1. Anatomische Präparatmerkmale .....	34
3.5.1.1. Präparategewicht .....	34
3.5.1.2. Zervixlänge.....	35
3.5.1.3. Dicke von Endo- und Myometrium .....	35
3.5.2. Operativ bedingte Präparatmerkmale .....	36
3.5.2.1. Länge der Parametrien.....	36
3.5.2.2. Länge der Vaginalmanschette.....	37
<b>3.6. Einfluss des Körpergewichtes .....</b>	<b>40</b>
<b>3.7. Einfluss der OP-Dauer .....</b>	<b>42</b>
<b>3.8. Rezidivfreies Überleben.....</b>	<b>44</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1. Defizite in der histopathologischen Aufarbeitung .....</b>	<b>46</b>
4.1.1. Makroskopie .....	46
4.1.2. Mikroskopie .....	46
<b>4.2. Genauigkeit.....</b>	<b>47</b>
<b>4.3. Logistisch bedingte Probleme .....</b>	<b>48</b>
<b>4.4. Vergleichbarkeit und Standardisierung der Präparate .....</b>	<b>49</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>4.5. Entwicklung eines klinischen radikalen Hysterektomie-Modells .....</b>	<b>49</b>
<b>4.6. Vorschlag eines Standards zur pathologischen Aufarbeitung.....</b>	<b>51</b>
4.6.1. Makroskopie .....	51
4.6.2. Mikroskopie .....	52
<b>4.7. Konklusion.....</b>	<b>53</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>60</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>61</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>63</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>64</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	Absetzungsebene
ARH	Abdominale radikale Hysterektomie
BMI	Body-Mass-Index
CIN	Cervicale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
DJ	Double-J (Harnleiterschleife)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
G	Grading
Ggf.	gegebenenfalls
HE (gyn.)	Hysterektomie
HE (path.)	Hämatoxylin-Eosin
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	high grade squamous intraepithelial lesion
L-Status	Status der Lymphgefäßinvasion
LASH	Laparoskopische suprazervikale Hysterektomie
Ligg.	Ligamenta
LNE	Lymphonodektomie
LSIL	low grade squamous intraepithelial lesion
MRT	Magnetresonanztomographie
Nn.	Nervi
o.g.	Oben genannt
OP	Operation
Pn-Status	Status der Perineuralscheideninvasion
R-Status	Status der Resektionsränder
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte (Dokumentationssystem)
s.o.	Siehe oben

## Abkürzungsverzeichnis

SPSS	Superior Performing Software System
STIKO	Ständige Impfkommission
UICC	Union internationale contre le cancer
V-Status	Status der Blutgefäßinvasion
VALRH	Vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie
WHO	World Health Organisation

## Abstrakt, deutsch

**Einleitung:** Die radikale Hysterektomie ist die Therapie der Wahl zur Behandlung der Patientin mit operablem Zervixkarzinom. Sie unterscheidet sich von der einfachen Hysterektomie vor allem durch die zusätzliche Resektion der Parametrien und einer Vaginalmanschette. Es existiert jedoch keine einheitliche oder leitliniengerechte Empfehlung zur genauen Durchführung der Operation bezüglich des Ausmaßes dieser mitresezierten Strukturen. Ebenso uneinheitlich ist die histopathologische Aufarbeitung des radikalen Hysterektomie-Präparates durch den Pathologen. In der vorliegenden Arbeit werden daher radikale Hysterektomie-Präparate systematisiert aufgearbeitet und eine Empfehlung für den Operateur sowie ein Standard für die Aufarbeitung durch den Pathologen erarbeitet.

**Methodik:** Die Studienpopulation umfasst 25 Patientinnen, welche im Zeitraum von Oktober 2012 bis Oktober 2014 aufgrund eines Zervixkarzinoms eine radikale Hysterektomie am Charité Campus Mitte erhielten. Die radikalen Hysterektomie-Präparate wurden postoperativ im Institut für Pathologie am Charité Campus Mitte makroskopisch und histopathologisch aufgearbeitet. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv durch Auswertung der klinischen, operativen und histopathologischen Berichte. So konnten umfassende Daten zu den Merkmalen der Patienten, der Operationen sowie zu den makroskopischen und histologischen Merkmalen der Präparate erhoben werden. Fehlende Parameter wurden in einer erneuten Bearbeitung der Präparate gemeinsam mit den Pathologen erhoben. Die beschreibende und vergleichende statistische Auswertung erfolgte mit IBM® SPSS.

**Ergebnisse:** Makroskopische und histologische Präparatmerkmale von radikalen Hysterektomiepräparaten sind sehr uneinheitlich und teils unvollständig im pathologischen Befundbericht dokumentiert. Initial zeigte sich eine Gesamtvollständigkeit von 78,3%. Durch erneute Durchsicht der Präparate mit einem Pathologen konnte die Anzahl der fehlenden Parameter deutlich reduziert und die Vollständigkeit auf 85,8% gesteigert werden. Makroskopische Merkmale konnten am vorliegenden Kollektiv meist nicht nachträglich bestimmt werden. Die Längen der Parametrien und Vaginalmanschetten

unterlagen einer starken Streuung. Signifikante Unterschiede zwischen den Längen der rechten und linken Parametrien ließen sich nicht nachweisen. Eine Korrelation zwischen Tumorgröße und Vaginalmanschette ließ sich ebenfalls nicht zeigen. Ebenso konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Körpergewichtes der Patientin auf die Qualität des Präparates bezüglich der Längen von Vaginalmanschette und Parametrien oder auf die Operationsdauer nachgewiesen werden.

**Schlussfolgerung:** Eine standardisierte makroskopische und histopathologische Aufarbeitung ist Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von radikalen Hysterektomiepräparaten und Grundlage für die Erstellung und Überprüfung onkologischer Therapiestandards. Das klinische radikale Hysterektomiemodell ermöglicht eine Einschätzung bezüglich einer suffizienten Resektion von Parametrien und Vaginalmanschette außerhalb des anatomischen Kontextes der einzelnen Patientin. Der vorgeschlagene Standard zur makroskopischen und histopathologischen Aufarbeitung von radikalen Hysterektomiepräparaten ermöglicht die Vergleichbarkeit der Präparate und erleichtert eine optimierte, leitliniengerechte und evidenzbasierte onkologische Therapie.



## **Abstract, english**

**Background:** Radical hysterectomy is the established therapeutic procedure for patients with operable cervical carcinoma. It differs from simple hysterectomy mainly because of an additional resection of a vaginal cuff as well as the parametrium. There is, however, no standardized or guideline adapted instruction as to how much of these anatomic structures should be resected. The histopathologic preparation of the specimen conducted by the pathologist is equally inconsistent. In this dissertation, radical hysterectomy specimens are therefore analyzed systematically. A recommendation for the surgeon and for the pathologist is then derived from the results.

**Methods:** The study population consists of 25 patients, who underwent radical hysterectomy due to cervical carcinoma between October of 2012 and October of 2014 at Charité Campus Mitte. The procedures were performed as vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomies (VALRH). The specimens were then examined macroscopically and histologically in the department of pathology at Charité Campus Mitte. The data was collected retrospectively from clinical, operative and histopathological documentation. In this way, a comprehensive set of data regarding the clinical, operative as well as macroscopic and histological parameters of the specimen was collected. Missing data was acquired through re-examination of the specimens together with a pathologist. Descriptive and comparative statistic analysis was performed using IBM® SPSS.

**Results:** Concerning macroscopic and histological parameters, histopathological documentation of radical hysterectomy specimens is highly inconsistent and incomplete. Initially, only 78,3% of the parameters were documented. The number of missing histological parameters could be reduced considerably through re-examination of the specimens by a pathologist, raising the percentage of documented parameters to 85,8%. In most cases, macroscopic parameters could not be determined retrospectively. The lengths of the vaginal cuff and the parametrium can vary considerably. A significant difference in length between the right and left parametrium could not be found. Likewise, there was no significant correlation between tumor size and length of the vaginal cuff. A significant influence of the patients' body weight on the quality of the specimens regarding the

parametrium and the vaginal cuff or regarding the duration of the operation could not be shown.

**Conclusion:** Standardized macroscopic and histopathological preparation is required to ensure comparability of radical hysterectomy specimens. Further, it is required in order to develop and verify oncological therapeutic standards. The clinical radical hysterectomy model offers a way to assess the sufficiency of parametrial and vaginal resection, which does not require the anatomical context of the specific patient. The proposed standard for macroscopic and histopathological preparation of radical hysterectomy specimens ensures comparability of the specimens and facilitates an optimized and evidence-based oncological therapy as required in the guidelines.

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Zervixkarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie des Zervixkarzinoms in Deutschland

Im Jahr 2010 erkrankten in Deutschland 4660 Frauen an einem Karzinom der Zervix (1). Das Zervixkarzinom macht damit einen Anteil von 2,1% aller Krebsneuerkrankungen bei Frauen in der Bundesrepublik aus und belegt Platz zwölf in der Liste der häufigsten Tumorlokalisationen bei Frauen. Hinter dem Corpus uteri und dem Ovar ist die Zervix die dritthäufigste genitalbezogene Tumorlokalisation der Frau. Das Zervixkarzinom war 2010 für 1524 Todesfälle in Deutschland verantwortlich. Die Zahl der Neuerkrankungen ist seit den 1980er Jahren deutlich gesunken, stagniert aber in den letzten 10 Jahren. Als Ursache für den Rückgang der Neuerkrankungen ist vor allem die 1971 eingeführte gesetzliche Früherkennungsuntersuchung in Form des zytologischen Zervixabstrichs anzusehen, die jeder Frau ab dem 20. Lebensjahr einmal jährlich gesetzlich zusteht (1).

### 1.1.2. Risikofaktoren und Prävention

Als kausaler Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms gilt heute die Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) (2). Hierbei sind die Hochrisikotypen HPV 16 und 18 besonders häufig zu finden (3). Primärpräventiv wirken sexuelle Abstinenz, die konsequente Verwendung von Kondomen sowie die Vakzinierung gegen HPV (4). Gegen die Infektion mit HPV stehen gegenwärtig der bivalente Impfstoff Cervarix® gegen die Typen 16 und 18 sowie der tetravalente Impfstoff Gardasil® gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 zur Verfügung. Die Impfung aller Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren wird seit 2007 von der ständigen Impfkommision (STIKO) des Robert-Koch-Institutes empfohlen (5). 2014 wurde das Impfalter auf 9 Jahre abgesenkt (6).

Ebenso scheinen bei bestehender HPV-Infektion Kofaktoren wie unter anderem Nikotinabusus, hohe Parität, Immunsuppression, mangelnde Sexualhygiene und zusätzliche genitale Infektionen die Entstehung eines Zervixkarzinoms zu begünstigen (1, 7, 8). Es werden genetische Risikofaktoren diskutiert, wobei ihre klinische Relevanz aktuell noch unklar und Gegenstand der Forschung ist (9, 10). Ebenfalls kontrovers diskutiert wird die

## 1. Einleitung

Frage, inwiefern die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums bei bestehender HPV-Infektion die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht (11).

### 1.1.3. Vorstufen und Früherkennung

Ziel der jährlichen Früherkennungsuntersuchung ist das frühzeitige Erfassen und ggf. adäquate Therapieren dysplastischer Veränderungen im Sinne einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN), bevor es zur Entstehung des invasiven Karzinoms kommt. Hierzu hat sich der zytologische Abstrich und die Färbung nach Papanicolaou etabliert (12). Im Rahmen dieser Methode werden nach der SpekulumEinstellung mit einem Spatel Zellen von der Ektozervix entnommen und auf einen Objektträger aufgebracht. Danach werden mit einer speziellen Rundbürste, dem Cytobrush, endozervikale Zellen gewonnen und ebenfalls auf dem Objektträger ausgestrichen. Anschließend erfolgen die Färbung und die zytologische Begutachtung. Die zytologische Diagnosestellung erfolgt nach der Münchner Nomenklatur III von 2014 (13).

Die CIN ist die Vorläuferläsion des invasiven Zervixkarzinoms. Je nach Ausmaß der dysplastischen Veränderungen wird die CIN in die Schweregrade I, II und III unterteilt. Die leichte und mittelschwere Dysplasie (CIN I und CIN II) haben eine höhere spontane Rückbildungsrate als die schwere Dysplasie (CIN III). Bei einer CIN III liegt die Selbstheilungsrate nur noch bei ca. 20%. Daher wird spätestens bei einer CIN III eine operative Sanierung im Sinne einer Konisation empfohlen. Die Diagnose einer CIN ist sehr viel häufiger als die eines Zervixkarzinoms (14).

Obwohl der Begriff der CIN aktuell weiterhin gebräuchlich ist, unterscheidet die 2014 neu erschienene WHO-Klassifikation (15) nur noch die geringgradige und die hochgradige intraepitheliale Dysplasie, die mit LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) bzw. HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) abgekürzt wird.

### 1.1.4. Diagnostik

Ergeben Anamnese, gynäkologische Untersuchung oder der zytologische Zervixabstrich Hinweise auf das Vorliegen eines invasiven Karzinoms, so muss dieses zunächst durch eine gezielte Biopsie oder durch eine Konisation histologisch gesichert werden. Bestätigt die Histologie das Vorliegen eines invasiven Zervixkarzinoms schließt sich zunächst die Ausbreitungsdiagnostik an, um das Tumorstadium als Grundlage für die weitere

## 1. Einleitung

Therapieplanung zu definieren. Hier kommen stadienabhängig verschiedene bildgebende Verfahren zum Einsatz. Obligat sind der gynäkologische und der Nieren-Ultraschall. Zur Beurteilung der lokoregionären Tumorausbreitung sind MRT oder evtl. CT des Beckens empfohlen. Die CT ist ebenfalls für die Thorax- und Abdomenbildgebung angezeigt. In fortgeschritteneren Stadien (>FIGO IIB) sind zusätzlich der Skalenus-Ultraschall sowie Rekto- und Zystoskopie empfohlen. Zur genauen Beurteilung des Lymphknotenstatus und der intraabdominalen Tumorausbreitung hat das operative Staging in Form der pelvinen und ggf. paraaortalen Lymphonodektomie stark an Bedeutung gewonnen, da so eine genauere Einschätzung der Ausbreitung des Karzinoms erreicht werden kann, die wiederum eine exaktere Therapieplanung ermöglicht (10).

### **1.1.5. Tumortypisierung und Stadieneinteilung**

Die Tumortypisierung für das Zervixkarzinom erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 2014 (15). Der mit ca. 80% häufigste Tumortyp ist das Plattenepithelkarzinom, gefolgt vom Adenokarzinom mit einem Anteil von ca. 5-20%. Weitere Tumortypen, wie z.B. das neuroendokrine Karzinom, sind selten. Auch gemischte Tumortypen kommen vor.

Die Stadieneinteilung erfolgt nach der UICC/TNM-Klassifikation von 2010 (16) sowie nach der FIGO-Klassifikation.

Das histologisch gesicherte Tumorstadium sowie die Tumortypisierung bildet die Grundlage für die Therapieentscheidung. Diese sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz gefällt werden (10).

### **1.1.6. Therapie**

Die beiden zentralen Therapieoptionen für das Zervixkarzinom sind die primäre operative Therapie einerseits und die primäre Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie andererseits. Je nach Tumorstadium, bestehenden Risikofaktoren, Kinderwunsch, Menopausenstatus sowie Wunsch und Allgemeinzustand der Patientin wird die Therapieentscheidung individuell und leitliniengerecht gefällt (10). Hierzu kann eine der Therapieoptionen ausreichend sein, aber auch eine Kombination der Verfahren benötigt werden. Einen Überblick über die möglichen Kombinationen gibt Abbildung 1.

# 1. Einleitung

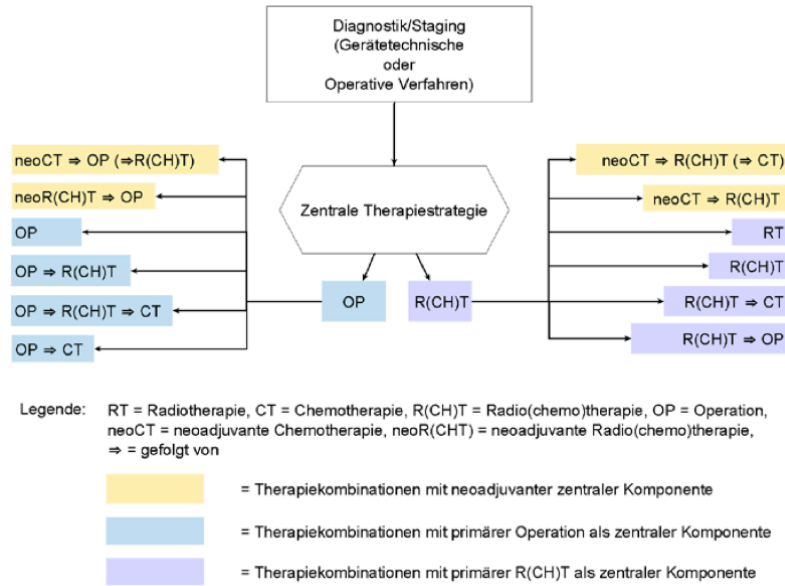


Abbildung 1: Therapieoptionen Quelle: AWMF-Leitlinie (10)

## 1.1.6.1. Operative Therapie

Abhängig von Tumorstadium, Risikofaktoren und Kinderwunsch der Patientin stehen verschiedene operative Verfahren zur Verfügung, die jeweils in Kombination mit der pelvinen und ggf. paraaortalen Lymphonodektomie durchgeführt werden. Hierzu zählen die Konisation, die fertilitätserhaltende radikale Trachelektomie, sowie die einfache und die radikale Hysterektomie (10). In ausgewählten Fällen kommen außerdem exenterative Verfahren zum Einsatz (17, 18). Die operative Therapie in Form der radikalen Hysterektomie wird in Kapitel 1.2. ausführlicher dargestellt.

## 1.1.6.2. Radiochemotherapie

Die Radiochemotherapie erfolgt zum Beispiel bei Tumoren, die bereits fortgeschritten sind oder mehrere Risikofaktoren aufweisen, wie beispielsweise eine schlechte Differenzierung oder einen Befall der Lymphgefäße. Da sich die Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie als deutlich überlegen erwiesen hat (19, 20), kommt standardmäßig Cisplatin als Radiosensitizer zum Einsatz. Die Radiotherapie wird leitliniengerecht perkutan sowie als Brachytherapie durchgeführt. Das Strahlenfeld wird dem Lymphknotenbefall angepasst. Bei jungen Patientinnen kann durch eine Ovariopexie außerhalb des Strahlenfeldes die Ovarialfunktion geschont werden (21).

## 1. Einleitung

Eine sekundäre Hysterektomie nach abgeschlossener Radiochemotherapie ist möglich, es ist zur Zeit aber noch unklar, ob diese die onkologische Sicherheit erhöht (22).

### 1.1.6.3. Chemotherapie

Im Vergleich zu anderen Genitalkarzinomen spricht das Zervixkarzinom auf die alleinige Chemotherapie weniger gut an. Sowohl in der primären als auch in der adjuvanten Therapiesituation kommt sie daher meist nur in Kombination mit der Radiatio zum Einsatz.

Die neoadjuvante Chemotherapie (23) sowie die verlängerte adjuvante Chemotherapie (24) nach abgeschlossener Primärtherapie sind aktuell in der Diskussion und Gegenstand klinischer Forschung. Vor allem zur Volumenreduktion des Tumors scheint ihre Anwendung sinnvoll zu sein (25).

Die alleinige Chemotherapie ist jedoch ein etabliertes Verfahren in der Therapie des Rezidivs sowie in der primär metastasierten und in der Palliativsituation. Hier finden verschiedene Substanzen, wie Paclitaxel, Vinorelbin, Gemcitabine und Topotecan, jeweils in Kombination mit Cisplatin Anwendung (10, 26).

## 1.2. Radikale Hysterektomie

Die radikale Hysterektomie ist für einen Großteil der Patientinnen die Standardtherapie zur Behandlung des operablen Zervixkarzinoms. Sie unterscheidet sich von der einfachen Hysterektomie vor allem durch die zusätzliche Resektion der Parametrien und einer Vaginalmanschette. Die Entfernung dieser Strukturen ist notwendig, da Karzinomzellen sich per continuitatem von der Zervix zur Vagina und über die Lymph- und Blutgefäße auch nach parametran ausbreiten können.

Die radikale Hysterektomie ist mittlerweile über verschiedene Zugangswege möglich. Von Schauta wurde 1901 die radikale vaginale Hysterektomie beschrieben (27). Nachteil des vaginalen Zugangsweges war jedoch die fehlende Möglichkeit zur Lymphonodektomie. Da diese nur über den abdominalen Zugangsweg möglich war, etablierte sich die von Wertheim 1912 erstmals beschriebene und seitdem mehrfach modifizierte radikale abdominale Hysterektomie als Standardverfahren zur operativen Therapie des Zervixkarzinoms (28). Erst mit der Einführung der Laparoskopie wurde die radikale vaginale Hysterektomie wieder aufgegriffen und weiterentwickelt (29, 30). So stehen aktuell neben der klassischen abdominalen radikalen Hysterektomie (ARH) kombiniert

## 1. Einleitung

vaginal laparoskopische Techniken (31) und rein laparoskopische Techniken zur Verfügung. Außerdem besteht mittlerweile auch die Möglichkeit, die laparoskopischen Verfahren robotergestützt durchzuführen (32).

Ziel der operativen Therapie ist die vollständige Entfernung des Tumors mit einem angemessenen Sicherheitsabstand zum umliegenden gesunden Gewebe. Gleichzeitig soll die operationsbedingte Morbidität möglichst gering gehalten und umliegende Organe geschont werden, ohne dabei die onkologische Sicherheit zu gefährden. Daher wird je nach Größe und Ausdehnung des Primärtumors auch die Radikalität der Hysterektomie angepasst. Hierzu hat sich die Klassifikation nach Piver-Ruthledge etabliert (33, Tab.1).

**Tabelle 1: Piver-Klassifikation, Quelle: Piver et al. 1974 (33)**

<b>Piver</b>	<b>Ausdehnung der Resektion</b>
I	Extrafasziale Hysterektomie: keine nennenswerte Mobilisierung der Ureteren
II	Modifiziert-radikale Hysterektomie: Resektion der Parametrien medial der Ureteren. Absetzen der A. uterina an der Überkreuzung des Ureters. Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia auf halbem Weg zum Kreuzbein bzw. zur Beckenwand. Resektion des oberen Vaginaldrittels. Präparation der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale.
III	Klassische radikale Hysterektomie: Absetzen der A. uterina am Ursprung. Absetzen der Ligg. uterosacralia und cardinalia nahe ihren Ursprüngen (Os sacrum, Beckenwand). Resektion des oberen Vaginaldrittels. Präparation der Ureteren bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale
IV	Erweiterte radikale Hysterektomie: Wie Piver III, jedoch mit kompletter Herauslösung der Ureteren aus dem Lig. pubovesicale, Resektion der A. vesicalis superior, Resektion von bis zu ¾ der Vagina.
V	Resektion von Teilen der Blase und des distalen Ureters mit Ureterneuimplantation.

### 1.3. Pathologische Aufarbeitung der Präparate

Die postoperative histopathologische Aufarbeitung des Resektates bildet die Grundlage für eine exakte histologische Diagnose, sowie die Stadieneinteilung und das weitere therapeutische Vorgehen. Daher muss die Aufarbeitung so erfolgen, dass alle prognostisch und therapeutisch relevanten Parameter erhoben werden können (10). Zur Befunderstellung sind die jeweils aktuellen Fassungen der WHO-Klassifikation (15), der pTNM-Klassifikation und der UICC-Klassifikation (16) zu verwenden.



## 1. Einleitung

In den Leitlinien werden die folgenden Angaben im histologischen Befundbericht nach radikaler Hysterektomie empfohlen (10, 34):

- Histologischer Typ nach WHO
- Grading
- L-, V- und Pn-Status
- Stadieneinteilung nach pTNM
- Invasionstiefe und Ausdehnung in mm bei pT1a1 und pT1a2
- Dreidimensionale Tumorgöße in cm ab pT1b1
- Minimaler Abstand zum vaginalen Rand bei pT2a
- Abstand zum parametranen Rand bei pT2b
- R-Status

Wegen der prognostischen Relevanz wird in der Literatur zusätzlich eine Angabe zur sogenannten tiefen Stromainfiltration empfohlen. Sie ist definiert als Invasion des Tumors bis in das äußere Drittel des zervikalen Stromas (34, siehe Abb. 2).

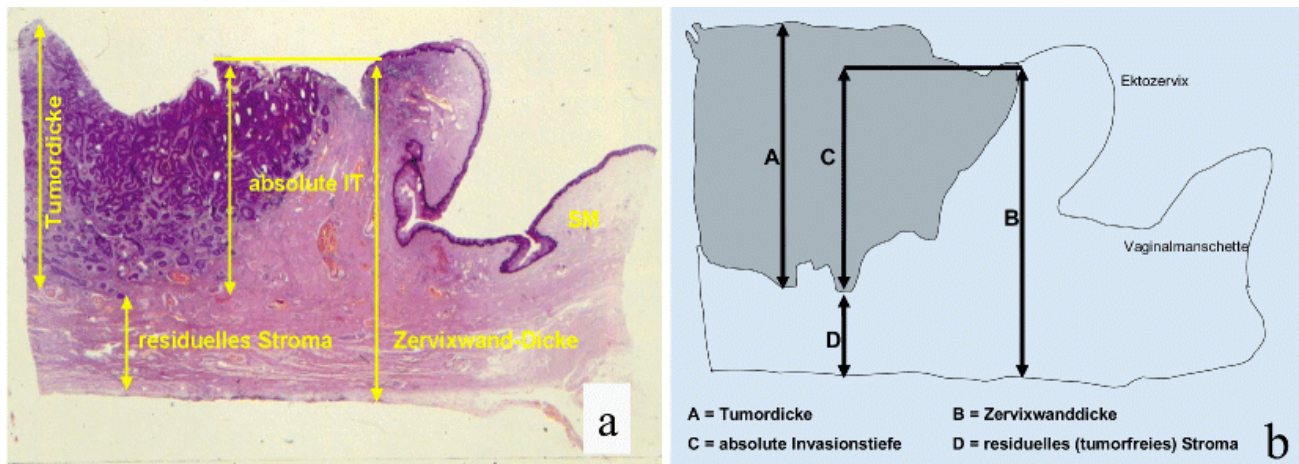


Abbildung 2: Tiefe Stromainfiltration Quelle: Horn et al. 2007 (34)

Im Falle einer vorangegangenen Konisation wird empfohlen, die beiden Präparate zur Bestimmung der Gesamttumorgöße zusammenzuführen.

Bezüglich der makroskopischen pathologischen Befundung sind folgende Angaben im Befundbericht empfohlen (34):

- Angabe des Gewichts und der Größe des Uterus in 3 Dimensionen
- Beschreibung der Serosa des Uterus
- Angabe der Länge einer Vaginalmanschette, möglichst getrennt nach ventral und dorsal, ggf. Angabe von Auffälligkeiten

## 1. Einleitung

- Metrische Angabe der Größe des anhängenden parametranen Gewebes getrennt nach rechts und links
- Ggf. seitengetrennte Angabe einer Tumordinfiltration mit Größenangabe und Messung des Abstands zum pelvinen Resektionsrand
- Beschreibung der Portiooberfläche sowie etwaiger Tumordinfiltrationen in die Vaginalmanschette
- Angabe des Abstands auffälliger Befunde zum vaginalen Resektionsrand
- Metrische Angabe der Tumorgöße in 3 Dimensionen
- Angabe zum Nachweis einer Tumordinfiltration in die Vaginalmanschette, das anhängende Parametrium bzw. in den Isthmus und Corpus uteri
- Angabe des Abstands des Tumors zum ventralen (blasennahen) und dorsalen (rektumnahen) Resektionsrand
- Messung der Dicke des Endo- und Myometriums, ggf. Beschreibung auffälliger Befunde (Polypen, Myome etc.)

Die hier genannten Angaben stellen aktuell ausdrücklich nur eine Empfehlung zur Aufarbeitung von radikalen Hysterektomie-Präparaten dar. Ein verbindlicher Standard diesbezüglich ist jedoch nicht etabliert.

### **1.4. Onkologische Relevanz der Parametrien**

Die Resektion der Parametrien wird als integraler Bestandteil der radikalen Hysterektomie angesehen, weil sich Karzinomzellen durch kontinuierliches Wachstum oder durch lymphogene oder hämatogene Invasion in die Parametrien ausbreiten können. Frumovitz et al. fanden in radikalen Hysterektomiepräparaten von 350 Frauen mit Zervixkarzinomen bereits im Stadium IA2-IB1 in 7,7% der Fälle eine parametranen Beteiligung. Risikofaktoren für eine parametranen Beteiligung waren Tumorgöße >2 cm, hohes Grading, positiver L-Status und pelviner Lymphknotenbefall (35). Bei einer Tumorgöße <2 cm sinkt das Risiko einer parametranen Beteiligung deutlich ab. Lanowska et al. fanden in radikalen Trachelektomiepräparaten von 112 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom unter 2 cm in nur einem Fall (0,9%) eine parametranen Lymphknotenmetastase (36). In sehr frühen Tumorstadien (IA1 und IA2) kann in ausgewählten Fällen (keine bzw. wenige Risikofaktoren) auf die Resektion der Parametrien verzichtet werden (10, 37). Mit steigender Tumorgöße hingegen kann auch ein deutlicher Anstieg des parametranen

## 1. Einleitung

Befalls beobachtet werden, hier ist die Resektion der Parametrien unverzichtbar (38). Neben der TumorgroÙe, der Infiltrationstiefe, positivem R- und L-Status und pelvinem Lymphknotenbefall stellt ein parametraner Befall auch einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Tumorrezidivs dar (39, 40).

### **1.5. Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Die radikale Hysterektomie ist als die leitliniengerechte Therapie für das Zervixkarzinom im Stadium FIGO < IIB empfohlen. Es existiert jedoch aktuell keine einheitliche Empfehlung zur genauen Durchführung der Operation. Der Weg zum Ziel, ein onkologisch korrektes und im Gesunden entferntes Hysterektomiepräparat zu erhalten, ist nicht standardisiert definiert. Die Faktoren, die ein onkologisch korrektes Hysterektomie-Präparat ausmachen, sind in keiner Leitlinie festgehalten. Nach der Piver-Klassifikation wird die Ausdehnung der Parametriumresektion ausschließlich basierend auf anatomischen Orientierungspunkten vorgenommen, die absoluten Maße der Parametrien werden dabei nicht berücksichtigt. Die Längen der mit dem Uterus und der Zervix entfernten Parametrien und der Vaginalmanschette können somit, bei gleichem Tumorstadium, von Fall zu Fall erheblich variieren. Ebenso uneinheitlich ist die histopathologische Aufarbeitung des gewonnenen Hysterektomie-Präparates durch den Pathologen.

In der vorliegenden Dissertation werden daher 25 radikale Hysterektomie-Präparate systematisch nach klinischen und pathologischen Gesichtspunkten aufgearbeitet. Diese Patientinnen wurden am Zervixzentrum der Charité Campus Mitte operiert. Besonderes Augenmerk liegt hier auf der Länge der resezierten Parametrien und Vaginalmanschetten, da die Resektion dieser Strukturen die Radikalität der Operation ausmacht und sie von der einfachen Hysterektomie unterscheidet. Ausgehend von diesem Datensatz wird anschließend ein klinisches Modell eines radikalen Hysterektomiepräparates abgeleitet, an dem sich bei der Durchführung der radikalen Hysterektomie zukünftig orientiert werden kann. Ebenso wird eine Empfehlung zur standardisierten histopathologischen Aufarbeitung des Präparates zur Orientierung für den Pathologen erarbeitet. Hiermit soll auch die Vergleichbarkeit der Präparate ermöglicht werden.

## **2. Patientenkollektiv und Methoden**

### **2.1. Studienpopulation**

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studienpopulation umfasst 25 Patientinnen. Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die sich an der Klinik für Gynäkologie der Charité Campus Mitte im Zeitraum von Oktober 2012 bis Oktober 2014 einer primären radikalen Hysterektomie aufgrund eines Zervixkarzinoms unterzogen haben und keine der unten genannten Ausschlusskriterien erfüllen (siehe Kapitel 2.1.1.). Unter den eingeschlossenen Patientinnen sind auch Frauen mit Zustand nach Konisation, Patientinnen mit lediglich pelviner Sentinel-Lymphonodektomie sowie Patientinnen, bei denen die Lymphonodektomie und die Hysterektomie zweizeitig durchgeführt wurden. Alle Operationen wurden von gynäkologischen Onkologen durchgeführt.

#### **2.1.1. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die eine radikale Hysterektomie im Rahmen einer Sectio caesarea erhielten. Ebenso ausgeschlossen wurden Patientinnen, die eine sekundäre Hysterektomie nach Radiochemotherapie erhielten, sowie Patientinnen mit Zustand nach radikaler Trachelektomie. Patientinnen, die mit einem Tumorstadium pT1a1 L0 V0 R0 <G3 nur eine einfache Hysterektomie mit Sentinel-Lymphonodektomie erhielten, wurden ausgeschlossen. Eine Patientin, die mit einem Tumorstadium pT2bpN1G3L1V1R1 außerhalb der Leitlinien auf eine radikale Hysterektomie bestand, wurde ebenfalls ausgeschlossen, sowie eine Patientin mit Zustand nach LASH, die an einem Zervixstumpfkarcinom erkrankt war und bei der darum die radikale Zervixstumpfexstirpation erfolgte. Alle Patientinnen, die bei der Lymphonodektomie einen ausgedehnten Lymphknotenbefall zeigten, wurden von vornherein ausgeschlossen, da sie eine primäre Radiochemotherapie erhielten und keine radikale Hysterektomie.

### **2.2. Operationsverfahren**

Alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten eine radikale Hysterektomie in Form der vaginal-assistierten laparoskopischen radikalen Hysterektomie (VALRH). Die Durchführung der Operation gestaltet sich wie folgt:

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

Die Patientin erhält eine Intubationsnarkose und wird zunächst zum laparoskopischen Lymphknotenstaging gelagert. Nach Aufbau eines Pneumoperitoneums erfolgt das Einsetzen eines 10mm Optiktrokars durch den Nabel, sowie eines 10mm Trokars in der linken Medioklavikularlinie zwei Fingerbreit über dem Nabel. Weitere drei 5mm Trokare werden 2 bis 3 cm unterhalb des Nabels in den Unterbauch eingebracht, hiervon zwei links und rechts lateral der epigastrischen Gefäße und einer suprapubisch in der Medianlinie. Es erfolgt die gründliche Inspektion des Abdominalraumes sowie die Durchführung der Spülzytologie. Anschließend erfolgt die laparoskopische pelvine und je nach Leitlinienempfehlung die paraaortale Lymphonodektomie. Alle entnommenen Lymphknoten werden im Schnellschnitt auf das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen untersucht. Währenddessen erfolgt die laparoskopische Präparation der Blase bis zur ventralen Vaginalwand. Werden in der Schnellschnittuntersuchung Lymphknotenmetastasen gefunden, so wird die Operation beendet und der Patientin wird eine primäre Radiochemotherapie empfohlen. Bei tumorfreien Lymphknoten erfolgt die radikale Hysterektomie.

Hierzu wird die Patientin in Steinschnittlage umgelagert. Von vaginal wird nun eine zur Bedeckung des Tumors ausreichend lange Vaginalmanschette präpariert und mit einer fortlaufenden überwendlichen Naht über dem Tumor verschlossen, um eine Verschleppung von Tumorzellen zu verhindern. Unter Zug an der vernähten Manschette erfolgt die Eröffnung des vesicovaginalen und rectovaginalen Septums, das Abschieben des Rektums und das beidseitige Absetzen der distalen Ligg. sacrouterina. Zur Blutstillung erfolgt eine Säumung des Vaginalstumpfes mit einer fortlaufenden Naht. Fäden für den späteren Verschluss der Vagina werden vorgelegt. Nach Abschluss des vaginalen Operationsschrittes wird zur Aufrechterhaltung des Pneumoperitoneums ein feuchtes Bauchtuch in die Vagina eingelegt.

Die Patientin wird dann zur Relaparoskopie umgelagert. Nun folgt das Absetzen der Parametrien. Dafür werden zunächst die uterinen Gefäße koaguliert und durchtrennt. Nach Darstellung und Präparation der Ureteren werden die Parametrien schrittweise durchtrennt. Der Plexus pelvicus sowie die Nn. splanchnici und hypogastrici werden dabei erhalten. Nach Durchtrennung der Parametrien bis hin zur vernähten Vaginalmanschette wird das

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

Präparat transvaginal geborgen und die Vagina mittels der vorgelegten Nähte verschlossen.

Nach Kontrolle auf Bluttrockenheit erfolgt die Einlage von intraabdominellen Drainagen sowie eines suprapubischen Harnblasenkatheters (41).

### **2.3. Makroskopische und histopathologische Aufarbeitung**

Nach der Entnahme wird das Hysterektomiepräparat ggf. auf eine Korkplatte aufgebracht und in 4%-igem gepufferten Formalin fixiert. Danach erfolgt die Übersendung in die Pathologie.

Hier wird das Präparat zunächst gewogen, anhand des Douglasraumes orientiert und vermessen. Die ventrale und die dorsale parazervikale Absetzungsebene werden unterschiedlich farbmarkiert. Der vaginale Resektionsrand wird unter Kennzeichnung des vorderen und hinteren Anteils der Vaginalmanschette separat eingebettet. Anschließend wird der Uterus längs halbiert. Lässt sich ein Tumor weiter 10 mm von der parametranen Absetzungsebene (AE) nachweisen, kann die Parametrien-AE flach abgesetzt werden. Liegt der Tumor <10mm von einer parametranen AE entfernt, wird ein Schnitt des nächsten Tumorbezuges zur AE hin längs angefertigt. Die Zervix wird nun im Übergang Zervikalkanal/Corpus uteri abgesetzt. Die beiden Hälften werden jeweils von der Mitte zu den Parametrien hin durchlamelliert. Es erfolgt die Beschreibung des Tumors unter Berücksichtigung folgender Parameter: Bezug zu den Parametrien, zur Vaginalmanschette, zum Isthmus/Cavum uteri. Das Tumorgewebe wird so eingebettet, dass die Bezüge zur Vaginal-AE, zu den Parametrien, zur ventralen und dorsalen AE sowie zum Isthmus/Cavum uteri dokumentiert sind. Pro Zentimeter Tumor wird weiterhin eine Probe entnommen.

Vom Restorgan werden Endo-/Myometrium entnommen und ggf. weitere auffällige Befunde (z.B. Faserknoten) dokumentiert.

Zur Herstellung von Schnittpräparaten werden die Proben in modifiziertes Paraffin eingebettet. Dazu wird das Gewebe nach Fixation in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert, in Xylol oder Toluol von Alkohol befreit, mit verflüssigtem Paraffin durchtränkt und in einer Gießform in einen Paraffinwachsblock eingegossen, der nach Erkaltung aushärtet. Mittels eines Mikrotoms werden davon anschließend die Gewebeschnitte

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

hergestellt und auf Objektträger aufgezogen. Für die weitere Beurteilung werden die Gewebeschnitte nun gefärbt. Die in der Pathologie am häufigsten verwendete Färbemethode ist die Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung. Hierbei werden Hämatoxylinlösungen für die Kernfärbung und Eosinlösungen für die Zytoplasmafärbung verwendet. Je nach Zusammensetzung der Lösungen existieren eine Reihe unterschiedlicher Färbeprotokolle. Ggf. werden zusätzliche Färbungen, z.B. immunhistologische Untersuchungen benötigt. An den gefärbten Schnitten erfolgt dann die histopathologische Begutachtung.

### **2.4. Histopathologische Befundung**

Bei der mikroskopischen Auswertung der gefärbten Schnitte werden alle diagnostisch, prognostisch und therapeutisch bedeutsamen Faktoren erhoben und abschließend entsprechend der aktuellen TNM-Klassifikation verschlüsselt.

#### **2.4.1. Tumortyp**

Anhand der charakteristischen morphologischen Merkmale wird der Tumortyp nach WHO-Klassifikation bestimmt. Punktuell erfolgen ergänzende immunhistologische Untersuchungen, insbesondere bei schlecht differenzierten Tumoren, deren Histogenese sich konventionell nicht mit der gebotenen Sicherheit bestimmen lässt. Bei Kombinationstumoren wird der Prozentsatz der jeweiligen Tumoranteile dezidiert bestimmt. Außerdem wird das Wachstums- und Infiltrationsmuster beurteilt (15, 34).

#### **2.4.2. TNM-Stadium**

Zur Bestimmung des TNM-Stadiums wird zunächst die metrische Tumorgröße ermittelt. Bei mikroinvasiven Karzinomen erfolgt die exakte Messung der Invasionstiefe und der horizontalen Ausdehnung mittels Okularmikrometer. Bei makroinvasiven Karzinomen wird die absolute und relative Infiltrationstiefe am histologischen Schnitt markiert und mit dem Lineal ausgemessen (16, 34).

#### **2.4.3. Histologisches Grading**

Das histologische Grading beschreibt den Differenzierungsgrad, also die Ähnlichkeit des Tumors zum Ursprungsgewebe, und wird anhand des Zellbildes ermittelt. Zur Beurteilung

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

werden mitotische Aktivität, Zell- und Kernpleomorphie sowie Differenzierungszeichen (z.B. Verhornung) beurteilt und das Karzinom dann als gut (G1), mäßig (G2) oder schlecht (G3) differenziert klassifiziert (15). Anders als beispielsweise beim Mamma-Karzinom (42) hat sich beim Zervixkarzinom bislang kein einheitliches, objektives und reproduzierbares Grading-System etabliert (10, 43). Das Grading des Zervixkarzinoms ist daher in höherem Maße abhängig vom einzelnen Untersucher. Beispielhaft sind verschiedene Gradings des Plattenepithelkarzinoms und des Adenokarzinoms in Abbildung 3 und 4 gezeigt. Die Abbildungen 3 bis 7 wurden von den aufgearbeiteten Schnitten der eingeschlossenen Patientinnen erstellt.

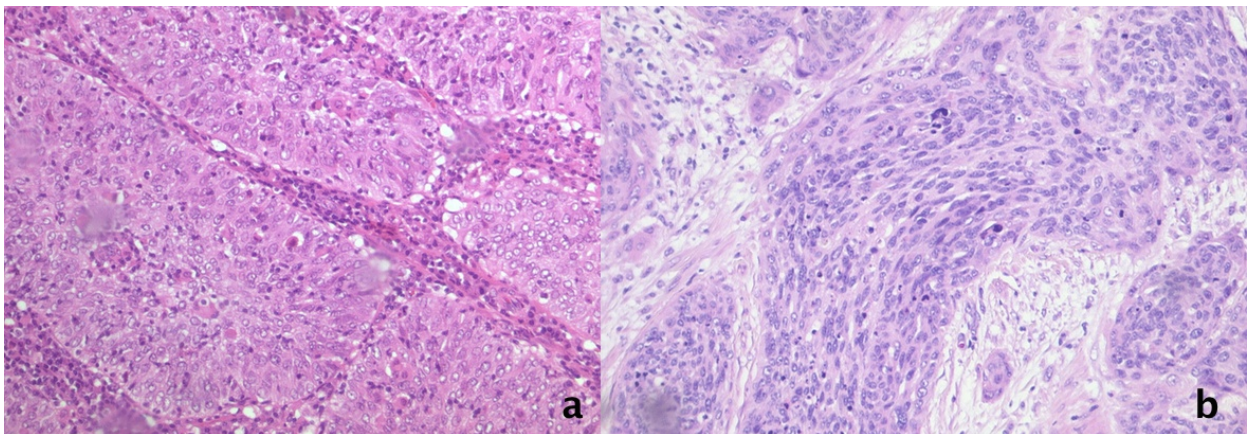


Abbildung 3: Grading beim Plattenepithelkarzinom: a) G2, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. b) G3, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper)

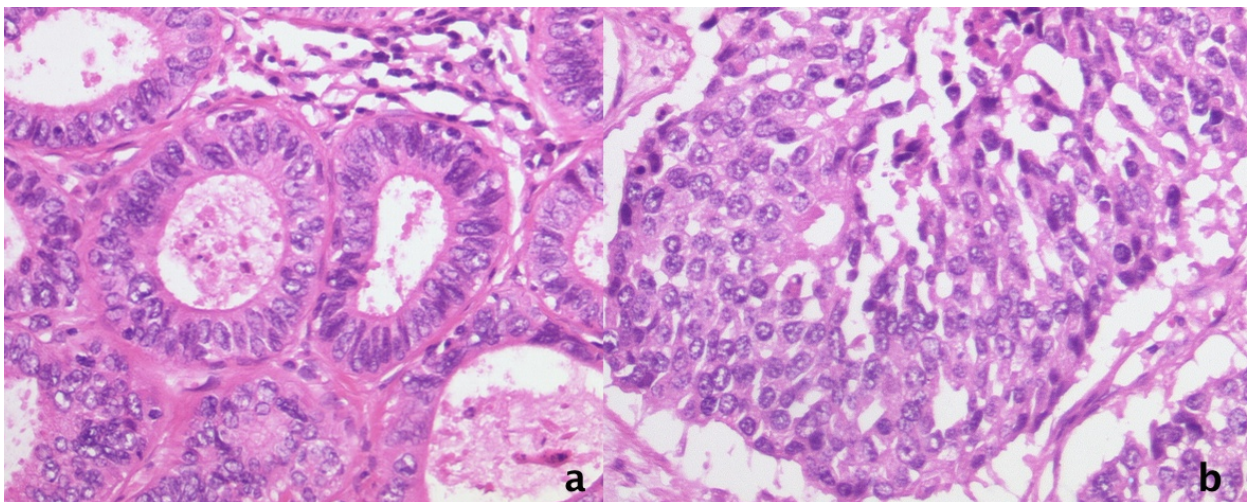


Abbildung 4: Grading beim Adenokarzinom: a) G2, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. b) G3, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper)



## 2. Patientenkollektiv und Methoden

### 2.4.4. L-, V- und Pn-Status

L-, V- und Pn-Status werden in der Regel durch die einfache mikroskopische Betrachtung ermittelt. Ein Lymphgefäßeinbruch (L1) liegt vor, wenn sich Tumorzellen innerhalb von spaltförmigen, mit Endothel ausgekleideten Hohlräumen nachweisen lassen (Abb.5, 43). Finden sich von Erythrozyten umgebene Tumorzellen innerhalb der Gefäßlumina liegt ein Blutgefäßeinbruch (V1) vor (Abb. 6, 44). Gegebenenfalls kann ein Gefäßeinbruch durch immunhistologische Färbung des Endothels untermauert werden (Lymphgefäße: D2-40 positiv (45), Blutgefäße: CD 31 positiv (46)). Eine Infiltration der Perineuralscheiden (Pn1) liegt vor, wenn sich innerhalb der Nervenscheiden Tumorzellen nachweisen lassen, unabhängig davon, ob der Nerv selbst infiltriert ist (Abb.7, 47).

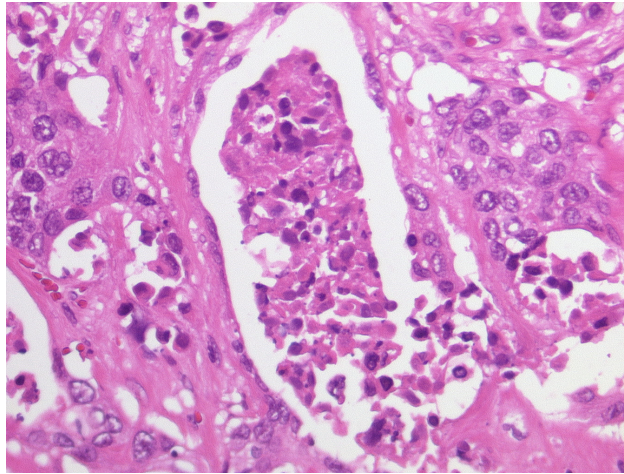


Abbildung 5: Lymphgefäßinvasion, Einbruch von Zellen eines Plattenepithelkarzinoms in ein Lymphgefäß, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper)

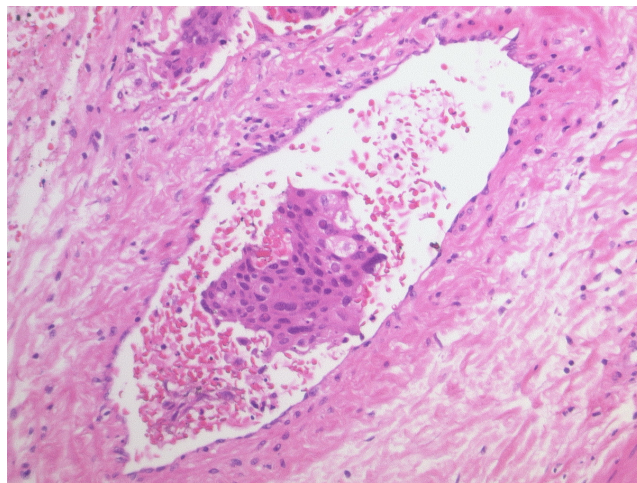


Abbildung 6: Blutgefäßinvasion, von Erythrozyten umgebene Zellen eines Plattenepithelkarzinoms, HE-Färbung, 10-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper)

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

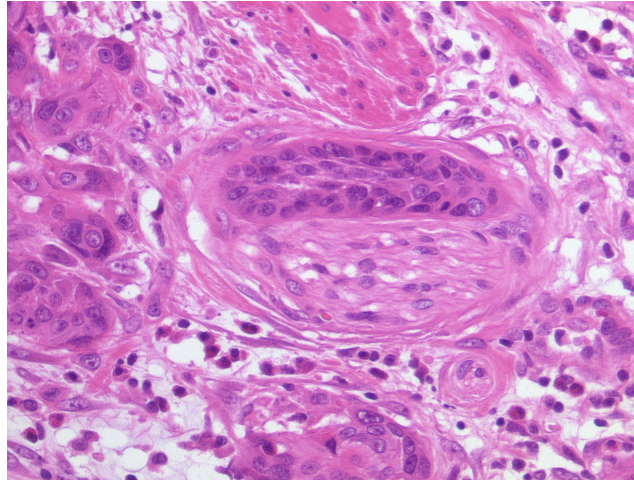


Abbildung 7: Perineuralscheideninvasion, Tumorzellen innerhalb der Nervenscheide, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper)

### 2.4.4. R-Status und Abstand zu den Resektionsrändern

Die Messung des Abstandes von der Stelle der tiefsten Tumordinfiltration bis zum jeweiligen operativen Resektionsrand erfolgt mittels Okularmikrometer oder Lineal nach Markierung auf dem Objektträger. Reichen Tumorzellen bis in den Resektionsrand hinein wird dies nach UICC-Klassifikation (16) als R1 bezeichnet.

### 2.4.5. Parametraner Infiltration

Lassen sich in der parametranen Grenzzone histologisch Tumorzellkomplexe in unmittelbarer Nachbarschaft von Fettgewebe, großkalibrigen Gefäßen oder Ganglien nachweisen, wird dies als Nachweis einer parametranen Infiltration angesehen. Ein Nachweis von Tumorzellen in parametranen Lymphknoten oder Lymphgefäßen wird nicht als Stadium pT2b, also als parametraner Invasion, sondern als pN1 bzw. L1 klassifiziert. Ein isolierter Nachweis von Tumorzellen innerhalb von parametranen Perineuralscheiden wird ebenfalls nicht als pT2b sondern als Pn1 klassifiziert. Eine Lymphgefäßinvasion in der Vaginalmanschette wird gesondert vermerkt, insbesondere dann, wenn diese bis in den vaginalen Resektionsrand hineinreicht (34).

### 2.4.6. Befunddokumentation

Abschließend wird der Befundbericht erstellt, in dem alle erhobenen makroskopischen und histopathologischen Befunde sowie die Tumorformel dokumentiert werden. Dies geschieht deskriptiv und in der Tumorformel teilweise standardisiert.

### 2.5. Datenerhebung

Zur Erhebung der Patientendaten wurde zunächst der gynäkologische Operationsplan an der Charité Campus Mitte im Charité-internen Business Softwareprogramm SAP durchsucht. Die Suche erfolgte manuell. Beginnend im Oktober 2012 wurde jeder einzelne Operationstag nach radikalen Hysterektomien gescreent. Daraufhin wurde bei jeder gefundenen radikalen Hysterektomie überprüft, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keine Ausschlusskriterien vorlagen. Hierzu wurden die histopathologischen Befundberichte sowie die Beschlüsse der gynäkologischen Tumorkonferenz eingesehen.

Nach Festlegung des Patientenkollektives erfolgte die systematisierte Erhebung der klinischen und histomorphologischen Daten. Hierzu wurden die klinischen Daten aus der ärztlichen Therapie- und Befunddokumentation gewonnen, die Operationsdaten wurden der OP-Pflegedokumentation und dem OP-Bericht, sowie die histomorphologischen Daten dem histopathologischen Befundbericht entnommen. Hierbei wurden für jede Patientin, soweit vorhanden, folgende Parameter erhoben:

#### 1. Daten zur Operation

- Operateur
- Operationsdauer
- Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Operation
- Body-Mass-Index (BMI) der Patientin zum Zeitpunkt der Operation
- Art der Lymphonodektomie
- Anzahl der entnommenen Lymphknoten

#### 2. Daten zum histologischen Tumorstadium

- TNM-Stadium
- L-, V-, Pn- und R-Status
- Grading
- histologischer Tumortyp (Platten-, Adenokarzinom)

#### 3. Daten zur Pathomorphologie des Hysterektomiepräparates

- Länge, Breite und Höhe des Gesamtpräparates
- Länge, Breite und Höhe des Uterus

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

- Gewicht des Präparates
- Länge und Breite der Portiooberfläche
- Zervixlänge
- Länge, Breite und Höhe der Parametrien rechts und links
- Maximale und minimale Länge der Vaginalmanschette
- Endometriumdicke
- Myometriumdicke
- horizontale Gesamttumorgröße (entlang der zervikalen Achse)

Die so gewonnenen Daten wurden manuell in eine Excel-Tabelle übertragen. Es wurde hierzu Microsoft Excel 2008 für Mac, Version 12.3.6. verwendet.

Hierbei ergaben sich diverse fehlende Werte, sowohl in den klinischen als auch in den histopathologischen Befunden. Zur Vervollständigung des Datensatzes erfolgte ergänzend die manuelle Durchsicht der Patientenakte und gegebenenfalls die Anforderung Charité-externer pathologischer Befundberichte, insbesondere von extern durchgeführten Konisationen. Zur Komplettierung der im pathologischen Befundbericht fehlenden Präparatmerkmale wurden die Präparate gemeinsam mit den Pathologen unseres Institutes nachbearbeitet. Nachträglich durch den Pathologen erhobene Befunde wurden zur späteren Auswertung in der Datentabelle farblich markiert.

Die auf diese Weise komplettierte Excel-Datentabelle wurde daraufhin pseudonymisiert und zur weiteren statistischen Analyse nach SPSS Statistics übertragen.

### **2.6. Statistische Analyse**

#### **2.6.1. Ethikvotum und statistische Beratung**

Nach Erstellen und Einreichen des Ethikantrages wurde die Genehmigung zur Durchführung dieser Studie von der Ethikkommission an der Charité Campus Mitte eingeholt (Antragsnummer: EA1/003/15). Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie an der Charité Campus Benjamin Franklin.

### **2.6.2. Durchführung der statistischen Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 22. Zunächst wurde die Formatierung der aus Excel übertragenen Datentabelle an SPSS angepasst. Dann folgte die deskriptive statistische Auswertung der Patienten-, Operations- und Präparatmerkmale. Zunächst erfolgte die Berechnung von Häufigkeiten, Mittel-, Median-, Maximal- und Minimalwerten sowie Standardabweichungen. Die Ergebnisse wurden dann je nach Fragestellung mithilfe von Tabellen, Histogrammen und Boxplots graphisch dargestellt. Der Zusammenhang zwischen zwei Parametern wurde mit dem Scatterplot dargestellt.

Die vergleichende statistische Analyse erfolgte mithilfe von statistischen Tests. Zur Anwendung kamen der t-Test für verbundene Stichproben sowie der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben und der Pearson-Test für lineare Korrelationen. Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  verwendet. In dieser explorativen Analyse erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen.

Die Untersuchung und graphische Darstellung des rezidivfreien Überlebens wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht aus 25 Patientinnen. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug im Median 45 Jahre (30 - 63 Jahre). Der BMI lag im Median bei 23,8 kg/m<sup>2</sup> (15,8 - 39,0 kg/m<sup>2</sup>). 12 Patientinnen (48%) hatten vor der radikalen Hysterektomie bereits eine Konisation erhalten. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Patientencharakteristiken

Anzahl der Patientinnen	n = 25
Patientenalter	
Mittelwert (±SD)	45 (±8) Jahre
Median (min - max)	45 (30 – 63) Jahre
BMI	
Mittelwert (±SD)	25,5 (±6,5) kg/m <sup>2</sup>
Median (min - max)	23,8 (15,8 - 39,0) kg/m <sup>2</sup>

#### 3.2. Operative Daten

Bei 22 Patientinnen wurden die Lymphonodektomie und die radikale Hysterektomie in einer Sitzung durchgeführt. Hier betrug die mittlere OP-Dauer 4 Stunden und 55 Minuten (siehe Abb.8). Die Wartezeiten für den Schnellschnitt sind hier ebenfalls enthalten.

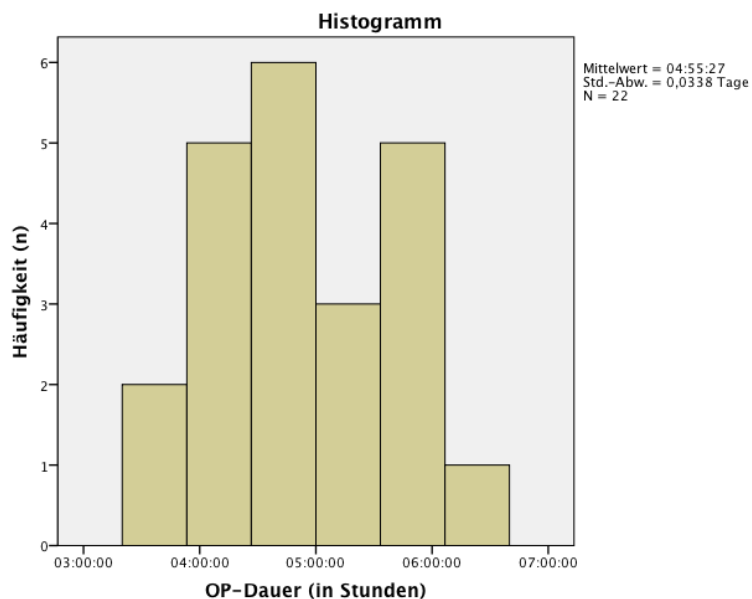


Abbildung 8: Dauer LNE + radikale Hysterektomie

### 3. Ergebnisse

Bei drei Patientinnen (12%) wurden die Lymphonodektomie und die radikale Hysterektomie in zwei separaten Operationen durchgeführt. Die OP-Dauer dieser Patientinnen wird daher hier nicht mit berücksichtigt. Die Dauer der radikalen Hysterektomie dieser drei Patientinnen betrug 2:26h, 4:15h und 4:20h.

Die Lymphonodektomie erfolgte bei allen Patientinnen pelvin, wobei in 4 Fällen lediglich die pelvine Sentinel-Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Zusätzlich erhielten 11 Patientinnen aufgrund ihres Tumorstadiums auch eine paraaortale Lymphonodektomie.

Weitere zusätzlich erfolgte Maßnahmen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Zusätzliche chirurgische Maßnahmen**

<b>Maßnahme</b>	<b>n=</b>
Adnexektomie	7
Salpingektomie	3
Ovariopexie	2
Probebiopsie	4
Adhäsiolyse	6
Zystenexstirpation Ovar	3
DJ-Einlage	2
Entfernung Nävus dermal	1
Naht der Vena cava	1

#### **3.3. Vollständigkeit der histologischen Merkmale**

Nach der Erhebung der histologischen Präparatemerkmale ergab sich eine Gesamtvollständigkeit von 78,3% aufgrund diverser fehlender Werte. Hierbei war auffällig, dass einige onkologisch relevante Merkmale kaum oder gar nicht beschrieben wurden, beispielsweise die minimale Länge der Vaginalmanschette (16%) oder der Pn-Status (0%). Ebenfalls war auffällig, dass die meisten makroskopischen Präparatemerkmale mindestens einen fehlenden Wert aufwiesen.

Nach erneuter Durchsicht der Präparate konnten die fehlenden Werte reduziert und die Gesamtvollständigkeit auf 85,8% gesteigert werden. Dies gilt allerdings hauptsächlich für die histologischen Merkmale. Eine nachträgliche Erhebung der makroskopischen Merkmale war in den meisten Fällen nicht möglich, da die Präparate im Rahmen der

### 3. Ergebnisse

pathologischen Aufarbeitung zugeschnitten wurden und daher das Gesamtpräparat nicht mehr zur Vermessung zur Verfügung stand. Einen Überblick gibt Tabelle 4.

**Tabelle 4: Vollständigkeit der histologischen Merkmale**

Merkmal	Vollständig vorhanden				Differenz
	vor Überarbeitung		nach Überarbeitung		
TNM-Status	25	100%	25	100%	0%
L-Status	24	96%	25	100%	4%
V-Status	24	96%	25	100%	4%
Pn-Status	0	0%	19	76%	76%
Grading	25	100%	25	100%	0%
R-Status	25	100%	25	100%	0%
Maße Gesamtpräparat	13	52%	13	52%	0%
Maße Uterus	15	60%	15	60%	0%
Präparatgewicht	22	88%	23	92%	4%
Maße Portio	21	84%	23	92%	8%
Vaginalmanschette minimal	4	16%	4	16%	0%
Vaginalmanschette maximal	25	100%	25	100%	0%
Maße der Parametrien	23	92%	23	92%	0%
Dicke Myo-, Endometrium	23	92%	24	96%	4%
Infiltrationstiefe	23	92%	25	100%	8%
Gesamttumorggröße	21	84%	24	96%	12%
<b>Gesamt</b>	<b>313</b>	<b>78,3%</b>	<b>343</b>	<b>85,8%</b>	<b>7,5%</b>

## 3.4. Histologische Merkmale

### 3.4.1. Histologischer Tumortyp

Im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich in 18 Fällen (72%) ein Plattenepithelkarzinom. Bei 6 Patientinnen (24%) war ein Adenokarzinom nachzuweisen. Eine Patientin litt an einer Mischform, dem adenosquamösen Karzinom (4%). Andere, seltene Karzinomtypen wie das neuroendokrine Zervixkarzinom lagen in diesem Kollektiv nicht vor.



### 3. Ergebnisse

#### 3.4.2. TNM-Stadium

Der überwiegende Teil der Patientinnen (n=22; 88%) befand sich im Stadium pT1, davon die meisten wiederum im Stadium pT1b1 (n=20; 80%). Bei drei Patientinnen (12%) lag bereits ein Stadium pT2 vor. Einen Überblick gibt Abb. 9.

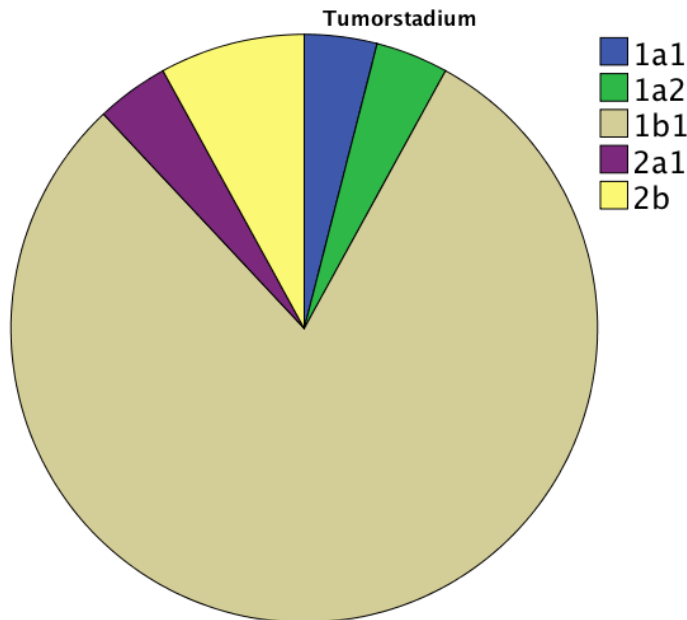


Abbildung 9: Tumorstadium

Bei 23 Patientinnen (92%) fand sich außerdem ein negativer Lymphknotenstatus (pN0). Bei zwei Patientinnen (8%) ergab die endgültige Histologie eine pelvine Lymphknotenmetastasierung (pN1). Fernmetastasen (pM1), zu denen auch paraaortale Lymphknotenmetastasen zählen, fanden sich in diesem Kollektiv zum Zeitpunkt der Primärtherapie nicht.

#### 3.4.3. V-, L-, Pn- und R-Status, Grading

Bei 9 von 25 Patientinnen (36%) fand sich eine Lymphangiosis carcinomatosa (L1). Eine Hämangiosis carcinomatosa ließ sich in 3 Fällen (12%) nachweisen (V1). Der Pn-Status wurde im ursprünglichen pathologischen Befundbericht nicht erhoben. Nach erneuter Durchsicht der Präparate konnte der Pn-Status in 19 Fällen nachträglich erhoben werden. In diesen 19 Präparaten ließ sich in 3 Fällen (16%) eine Invasion der Perineuralscheiden nachweisen.

### 3. Ergebnisse

Die endgültige Histologie der Hysterektomiepräparate ergab in allen 25 Fällen tumorfreie Resektionsränder (pR0). Das histologische Tumorgrading ergab in 2 Fällen (8%) ein gut differenziertes Karzinom (G1), in 8 Fällen (32%) ein mäßig differenziertes Karzinom (G2) und in 15 Fällen (60%) ein schlecht differenziertes Karzinom (G3).

## 3.5. Makroskopische Merkmale

### 3.5.1. Anatomische Präparatmerkmale

Im Folgenden werden die makroskopischen Präparatmerkmale deskriptiv beschrieben, die durch die Anatomie der einzelnen Patientin bedingt sind.

#### 3.5.1.1. Präparatgewicht

Das Gewicht des Gesamtpräparates wird in zwei Gruppen betrachtet. Die erste Gruppe wird gebildet aus den Präparaten von 18 Patientinnen, die eine radikale Hysterektomie ohne Adnektomie erhielten. Hier betrug das mittlere Gewicht 141 g, im Median 130 g (67-297 g). Die zweite Gruppe besteht aus den Präparaten von 5 Patientinnen, die eine radikale Hysterektomie mit Adnektomie erhielten. In dieser Gruppe betrug das Gewicht im Median 134 g (100-185 g). In zwei Fällen ist das Gewicht des Gesamtpräparates nicht im pathologischen Befundbericht dokumentiert. Das Präparatgewicht beider Gruppen ist vergleichend in Abb. 10 dargestellt.

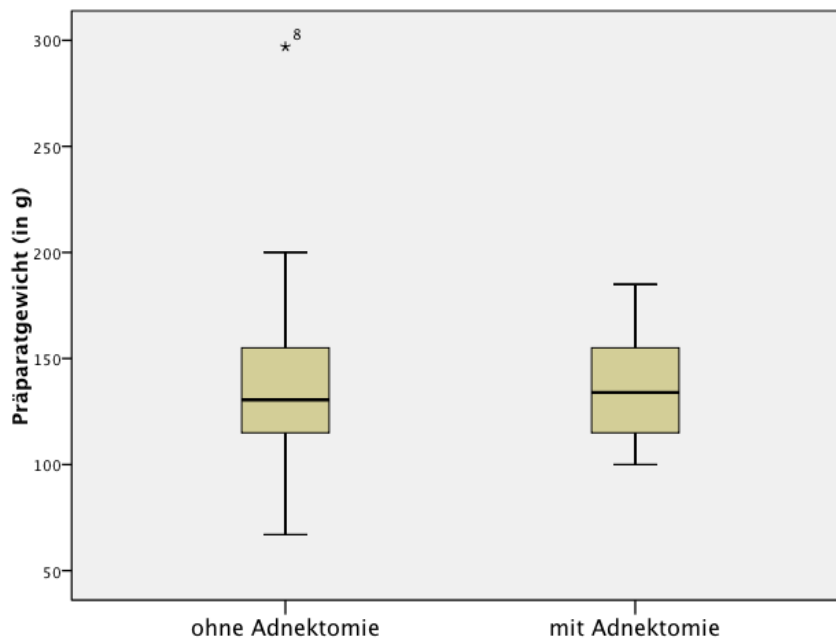


Abbildung 10: Präparatgewicht

### 3. Ergebnisse

#### 3.5.1.2. Zervixlänge

Die Zervixlänge wird ebenfalls getrennt in zwei Gruppen beschrieben. Die erste Gruppe wird gebildet aus 13 Patientinnen, die vor der radikalen Hysterektomie keine Konisation erhalten hatten. Hier beträgt die mediane Zervixlänge 35 mm (25 - 45 mm).

Die zweite Gruppe besteht aus 10 Patientinnen, die vor der Hysterektomie zunächst eine Konisation erhalten hatten. Hier beträgt die mediane Zervixlänge 35 mm (16 - 50 mm).

In zwei Fällen ist die Zervixlänge nicht im pathologischen Befundbericht dokumentiert.

Die Zervixlänge beider Gruppen ist vergleichend in Abb. 11 dargestellt.

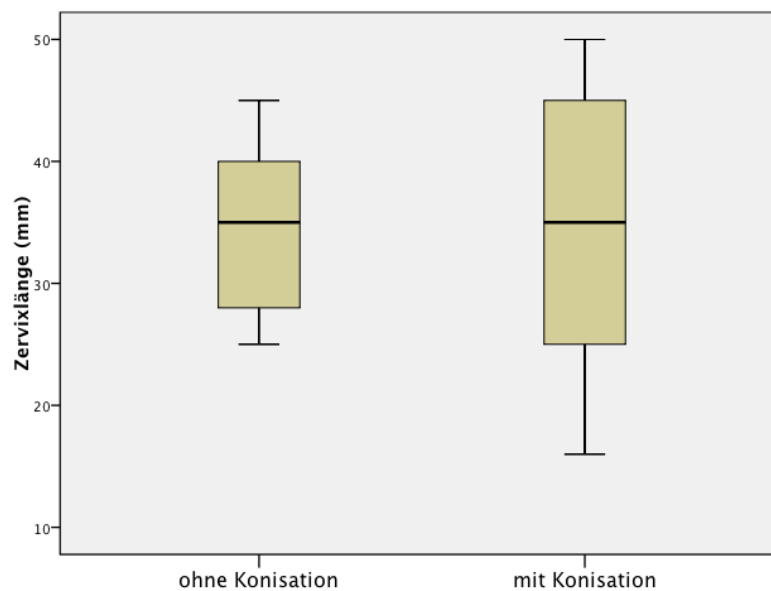


Abbildung 11: Zervixlänge

#### 3.5.1.3. Dicke von Endo- und Myometrium

Die Dicke des Endometriums war in 3 Fällen nicht oder nicht ausreichend im Befundbericht dokumentiert. Sie betrug im Median 1,5 mm (0,5 - 7 mm) (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Endometriumdicke

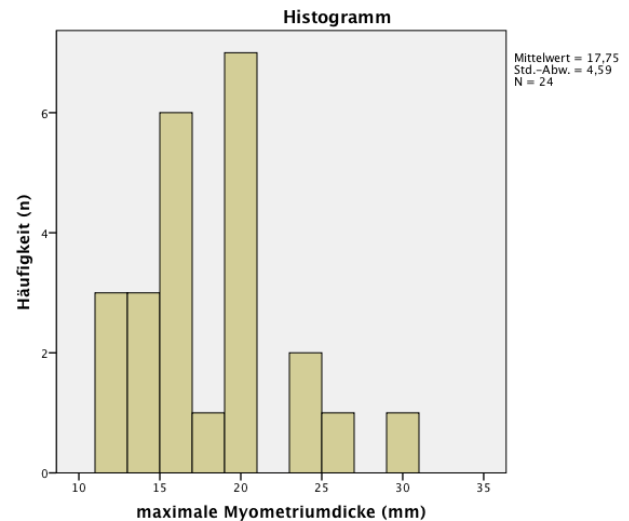
Anzahl	n = 22
Dicke	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	2,2 mm ( $\pm$ 1,6 mm)
Median (min - max)	1,5 (0,5 – 7 mm)

### 3. Ergebnisse

Die Dicke des Myometriums war in einem Fall nicht im Befundbericht beschrieben. Sie betrug im Median 16,5 mm (12 - 30 mm) (s. Tab. 6). Die Häufigkeitsverteilung der Myometriumdicke wird in Abb. 12 dargestellt.

**Tabelle 6: Myometriumdicke**

Anzahl	n = 24
Dicke	
Mittelwert ( $\pm$ SD)	17,8 mm ( $\pm$ 4,6 mm)
Median (min - max)	16,5 (12 – 30 mm)



**Abbildung 12: Myometriumdicke**

#### 3.5.2. Operativ bedingte Präparatmerkmale

Im Folgenden werden nun die Merkmale des Präparates beschrieben, deren Maße durch den operativen Eingriff selbst entstehen.

##### 3.5.2.1. Länge der Parametrien

Im vorliegenden Kollektiv betrug die Länge des Parametrium rechts im Median 40 mm (25 - 68 mm). Links betrug die Länge im Mittel 40 mm und im Median 37,5 mm (25 - 60 mm).

In einem Fall waren die Maße der Parametrien nicht im Befundbericht dokumentiert.

Im Studienkollektiv ist das Parametrium rechts also etwas länger als links. Statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nicht. Dies wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben überprüft. Es ergab sich hier ein p-Wert von 0,309. Die Länge der Parametrien im Vergleich ist in Abb. 13 abgebildet.

### 3. Ergebnisse

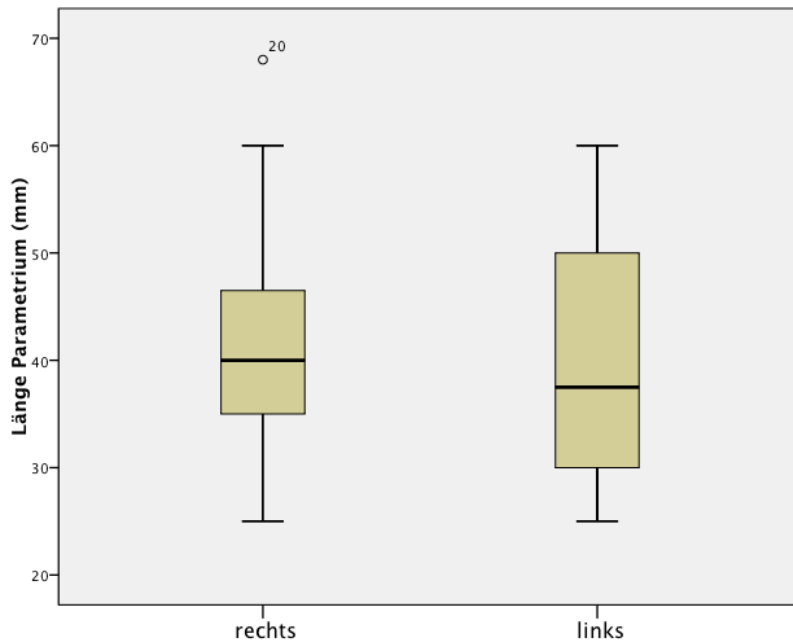


Abbildung 13: Länge der Parametrien

Unter den insgesamt drei Operateuren befanden sich zwei rechtshändige und eine linkshändige Person. Die Händigkeit des Operateurs scheint in diesem Kollektiv keine Auswirkung auf die Länge der Parametrien zu haben.

#### 3.5.2.2. Länge der Vaginalmanschette

In allen 25 Fällen ist die maximale Länge der Vaginalmanschette dokumentiert. Die minimale Länge der Vaginalmanschette ist lediglich in 4 Fällen dokumentiert. Sie beträgt hier 9, 15, 15 und 16 mm und ist damit deutlich kürzer als die dokumentierte maximale Länge der Vaginalmanschette der jeweils gleichen Patientinnen (20, 21, 30 und 19 mm). Aus diesem Grund kann hier nur die maximale Länge der Vaginalmanschette statistisch betrachtet werden.

Sie beträgt im Median 20 mm (10 - 35 mm). Die Längenverteilung ist in Abb. 14 graphisch dargestellt.

### 3. Ergebnisse

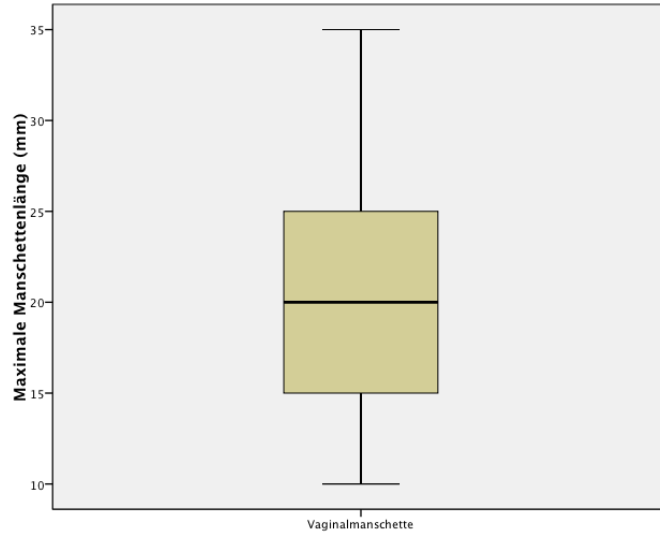


Abbildung 14: Länge der Vaginalmanschette

Die Länge der Vaginalmanschette wird intraoperativ so gewählt, dass die Portio und der eventuell darauf befindliche Tumor vollständig durch die darüber vernähte Vaginalmanschette bedeckt werden können. Im folgenden Scatterplot ist die Länge der Vaginalmanschette gegen die Tumorgöße aufgetragen (Abb. 15). Hier werden nur die 13 Patientinnen betrachtet, die zuvor keine Konisation erhalten hatten, da nur hier der Tumor zum Zeitpunkt der Operation vorhanden war, um die Manschettengröße zu beeinflussen.

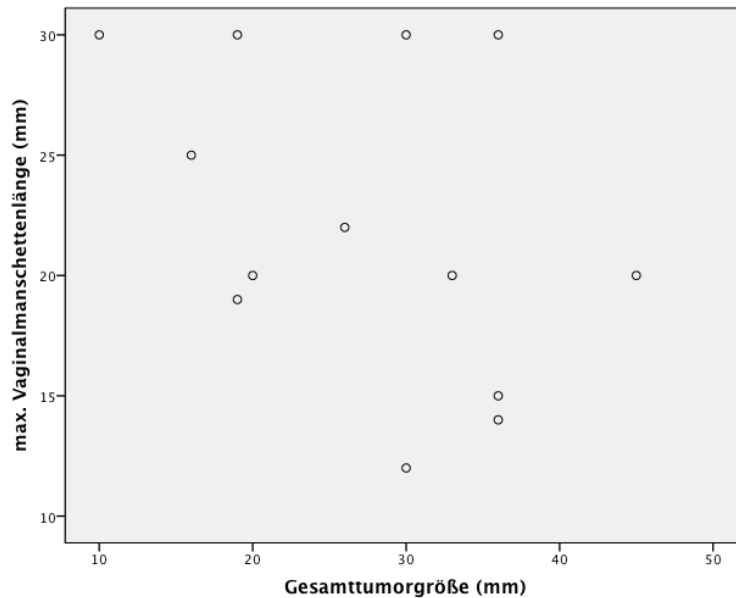


Abbildung 15: Beziehung zwischen Tumorgöße und Länge der Vaginalmanschette

### 3. Ergebnisse

Da es sich hier um die Gesamttumorgröße gemessen entlang der zervikalen Achse handelt, kann hier allerdings nicht unterschieden werden, wie weit der Tumor über das Niveau der Portio hinausragt. In der folgenden Abbildung wurde daher näherungsweise die Infiltrationstiefe von der Gesamttumorgröße abgezogen. Dieser Näherungswert für den Überstand des Tumors über die Portiooberfläche wurde dann gegen die Manschettenlänge aufgetragen (Abb. 16).

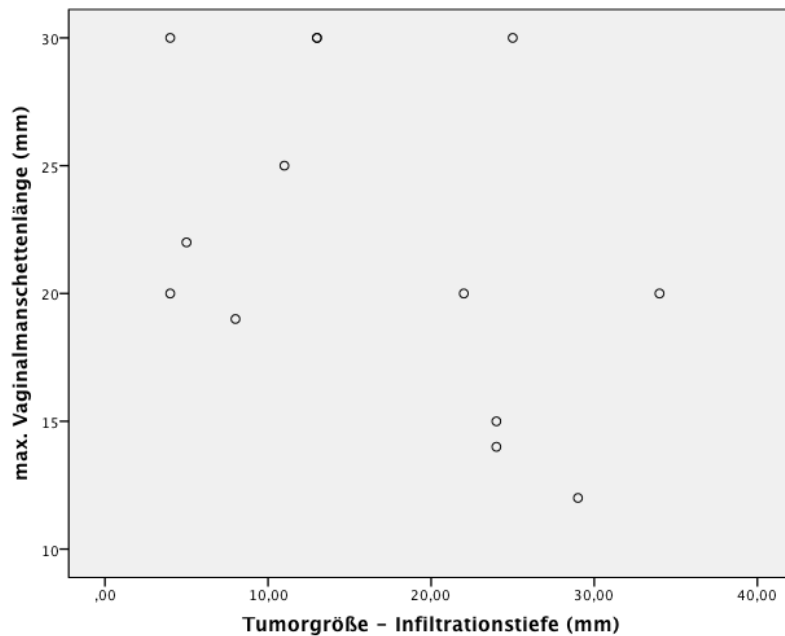


Abbildung 16: Beziehung zwischen Näherungswert und Vaginalmanschettenlänge

In beiden Scatterplots (Abb. 15 und 16) wird deutlich, dass sich in diesem Kollektiv keinerlei Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Länge der Vaginalmanschette herstellen lässt. Hierbei ist zu beachten, dass nur mit den maximalen Vaginalmanschettenlängen gearbeitet werden kann, da die minimalen Längen nicht erhoben wurden.

Bei den 12 Patientinnen, die zuvor eine Konisation erhielten, lag eine makroskopisch tumorfreie und durch die Konisation größenreduzierte Portio vor. In dieser Gruppe betrug der Mittelwert der maximalen Vaginalmanschettenlänge 18,7 mm und der Median 17,5 mm (10 – 35 mm). Eine graphische Darstellung findet sich in Abb. 17.

### 3. Ergebnisse

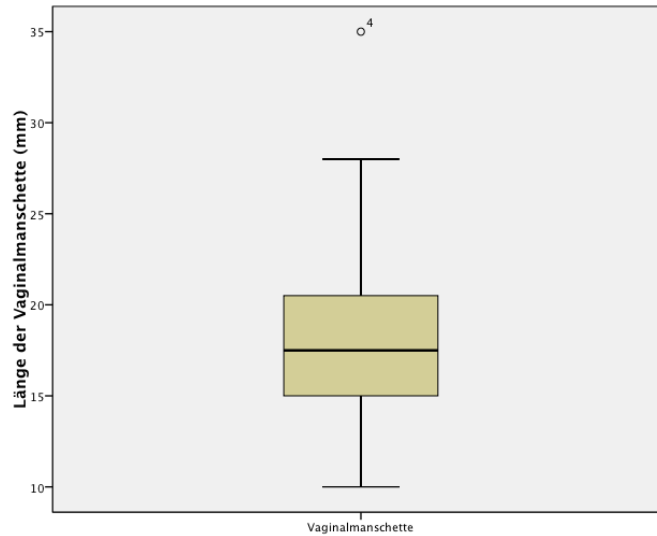


Abbildung 17: Länge der Vaginalmanschette bei Patientinnen nach Konisation

### 3.6. Einfluss des Körpergewichtes

Im Folgenden wird der Einfluss des Körpergewichtes der Patientin auf die Qualität des Präparates und auf die Operationsdauer untersucht. Unterschieden wird hier zwischen Patientinnen ohne Adipositas (BMI<30) und mit Adipositas (BMI>30).

Die Länge der Parametrien ist in diesem Kollektiv bei Patientinnen ohne Adipositas im Mittel leicht geringer als bei Patientinnen mit Adipositas (rechts: 41,74 vs. 43,00 mm, links: 39,84 vs. 40,00 mm). Dies ist in Abbildungen 18 und 19 graphisch dargestellt. Dieser Unterschied ist jedoch weder rechts noch links statistisch signifikant. Dies wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben überprüft. Es ergab sich rechts ein Wert von  $p=0,679$  und links ebenfalls ein Wert von  $p=0,679$ .

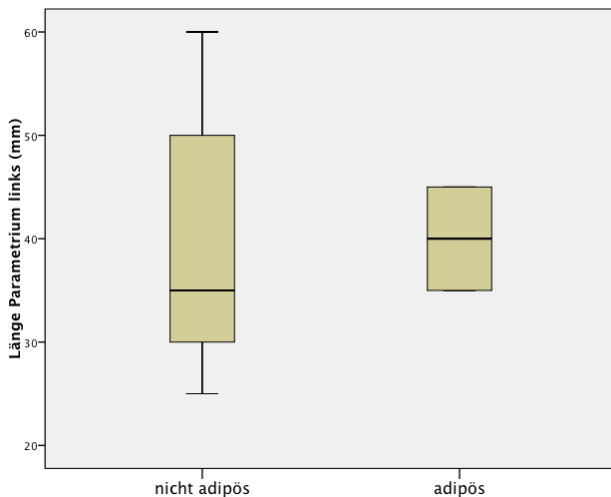


Abbildung 18: Länge des linken Parametrium im Vergleich bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen

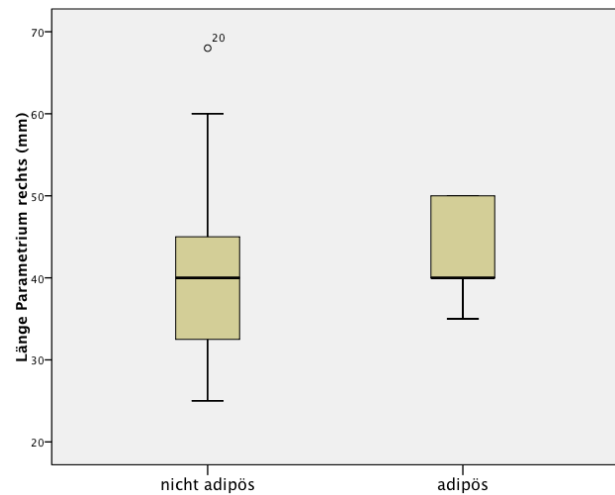


Abbildung 19: Länge des rechten Parametrium im Vergleich bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen



### 3. Ergebnisse

Bezüglich der Vaginalmanschette fand sich ebenfalls ein in diesem Kollektiv nachweisbarer, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied. Die Vaginalmanschetten waren hier im Mittel bei adipösen Patientinnen etwas kürzer als bei nicht adipösen Patientinnen (18,80 mm vs. 20,85 mm). Dies ist in Abbildung 20 gezeigt. Hier wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test verwendet, er ergab einen Wert von  $p=0,371$ .

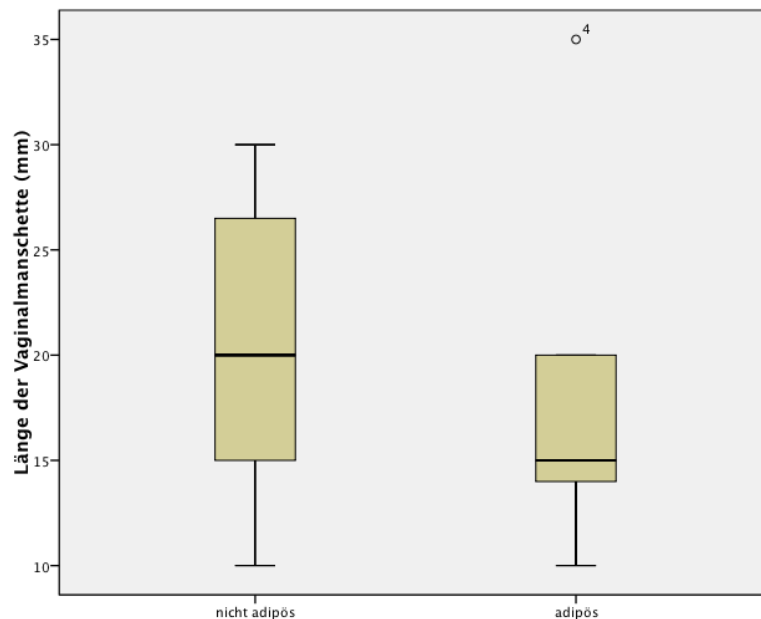


Abbildung 20: Länge der Vaginalmanschette bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen

Für die OP-Dauer konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen adipösen und nicht adipösen Patientinnen festgestellt werden. Hier ergab der Mann-Whitney-U-Test einen Wert von  $p=0,837$ . In diese Betrachtung wurden nur die 22 Patientinnen eingeschlossen, bei denen die Lymphonodektomie und die radikale Hysterektomie in der gleichen Sitzung durchgeführt wurden. Die OP-Dauer der beiden Gruppen ist vergleichend in Abbildung 21 dargestellt. Hierbei muss zusätzlich einschränkend beachtet werden, dass die OP-Dauer in diesem Kollektiv durch die unterschiedlichen Formen der Lymphonodektomie und der diversen zusätzlichen

### 3. Ergebnisse

Prozeduren (z.B. Adnektomie) bereits sehr heterogen ist. Dies gilt auch für Kapitel 3.7. (siehe unten).

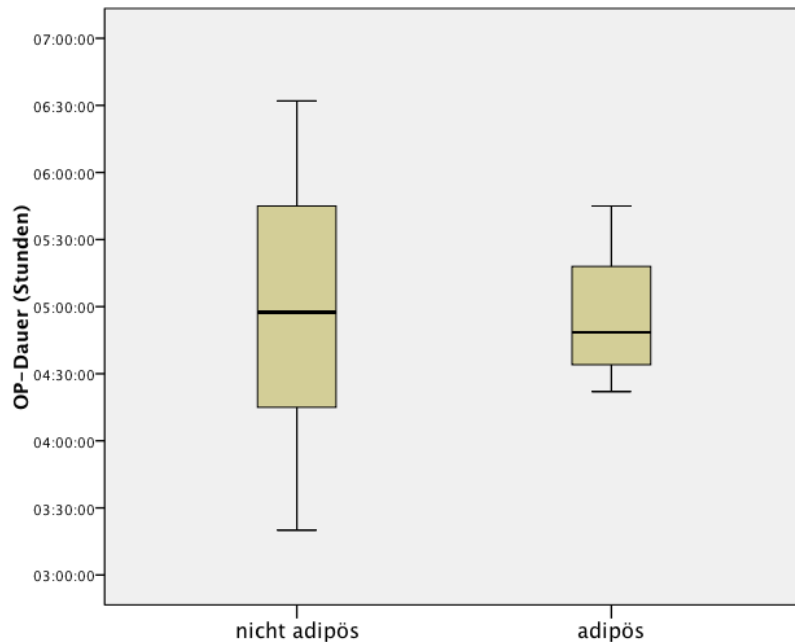


Abbildung 21: Vergleich der OP-Dauer bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen

### 3.7. Einfluss der OP-Dauer

Im Folgenden wird nun noch der Einfluss der OP-Dauer auf die Qualität des Präparates untersucht. In diese Betrachtung werden nur die 22 Patientinnen eingeschlossen, bei denen die Lymphonodektomie und die radikale Hysterektomie in einer Sitzung durchgeführt wurden.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der OP-Dauer und der Länge der Parametrien oder der Länge der Vaginalmanschette konnte nicht festgestellt werden. Dies wurde mit dem Korrelationstest nach Pearson überprüft. Für die Vaginalmanschette sowie für das rechte und das linke Parametrium ergaben sich in Korrelation zur OP-Dauer folgende Korrelationskoeffizienten und p-Werte: Manschette: 0,267/p=0,229; Parametrium rechts: 0,182/p=0,429; Parametrium links: -0,260/p=0,255. Die Beziehung der OP-Dauer zu den Parametrien (Abb. 22 und 23) und zur Vaginalmanschette (Abb. 24) ist mit dem Scatterplot graphisch dargestellt.

### 3. Ergebnisse

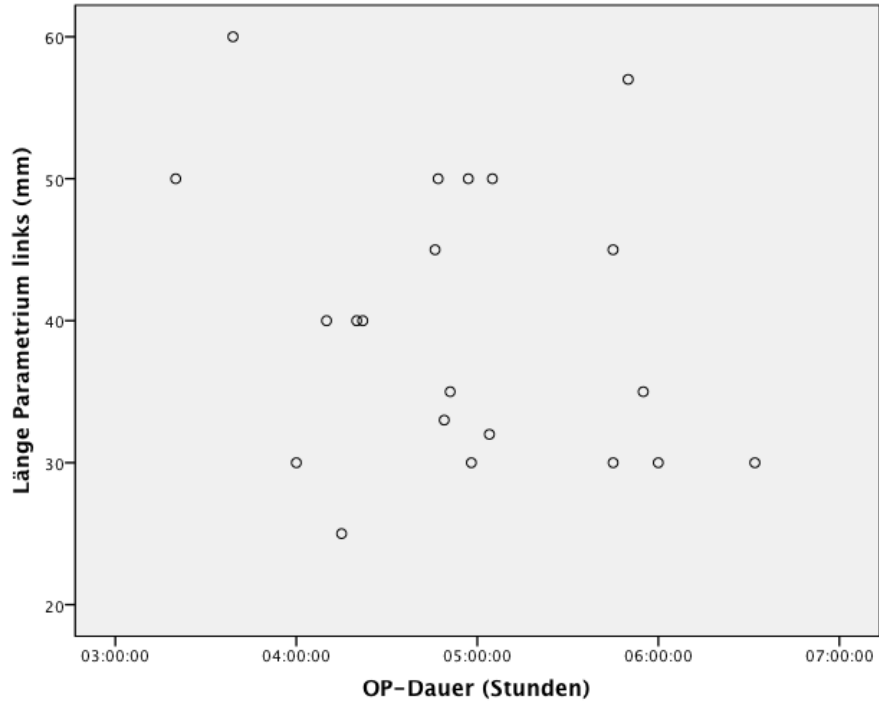


Abbildung 22: Beziehung zwischen OP-Dauer und Länge des linken Parametriums

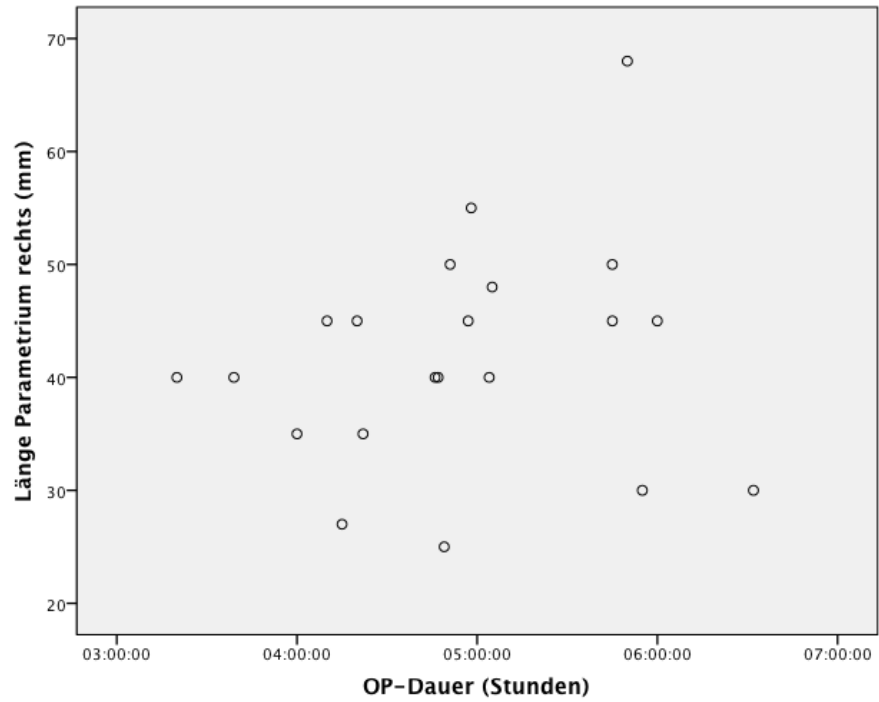


Abbildung 23: Beziehung zwischen OP-Dauer und Länge des rechten Parametriums

### 3. Ergebnisse

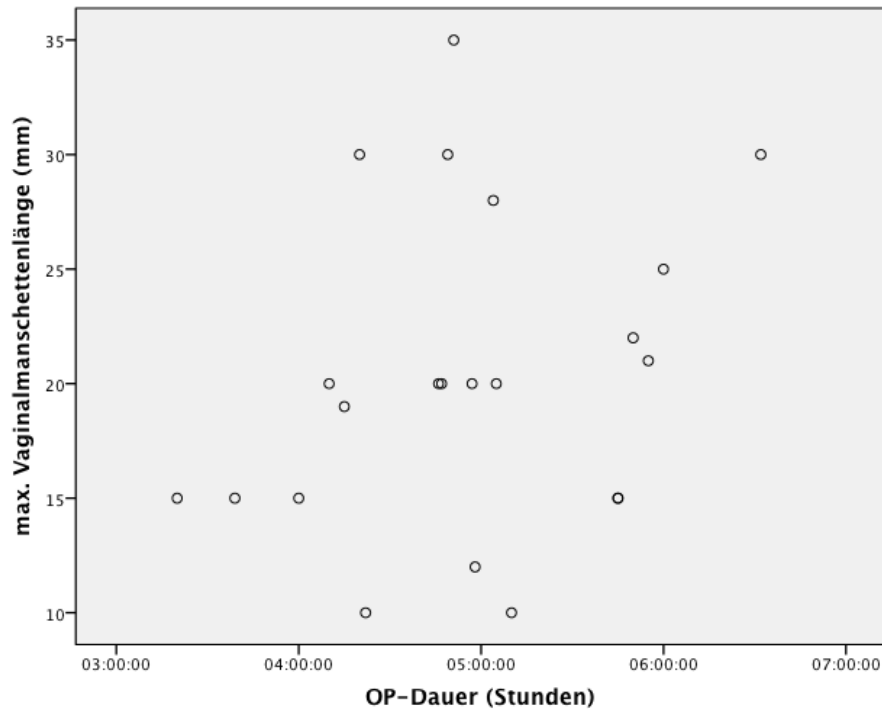


Abbildung 24: Beziehung zwischen OP-Dauer und Länge der Vaginalmanschette

#### 3.8. Rezidivfreies Überleben

Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 8 Monate (0 – 31 Monate). Bis zum Zeitpunkt der Betrachtung im Juni 2015 ist im vorliegenden Kollektiv keine der 25 Patientinnen verstorben.

Bei einer Patientin trat knapp 7 Monate nach der Primärtherapie (pelvine Lymphonodektomie und radikale Hysterektomie mit anschließender adjuvanter Radiochemotherapie) ein Rezidiv auf. Hierbei handelte es sich um eine hepatische Metastasierung des vorbekannten Zervixkarzinoms. Die ursprüngliche histopathologische Befundung nach der operativen Primärtherapie ergab bei dieser Patientin ein schlecht differenziertes Adenokarzinom im Stadium pT1b1 mit Nachweis von Lymph- und Hämangioinvasion (pT1b1pN0(0/36)G3R0L1V1) sowie eine Gesamttumorgröße von 33 mm entlang der zervikalen Achse und eine Infiltrationstiefe von 11 mm. Der Pn-Status wurde nachträglich bestimmt und es fand sich hier keine Infiltration der Perineuralscheiden. Die Parametrienlängen der Patientin waren mit 45 mm rechts und 50 mm links über dem

### 3. Ergebnisse

Durchschnitt des Studienkollektivs. Die Vaginalmanschette war mit 20 mm durchschnittlich lang.

Das rezidivfreie Überleben ist in Abbildung 25 als Kaplan-Meier-Analyse dargestellt.

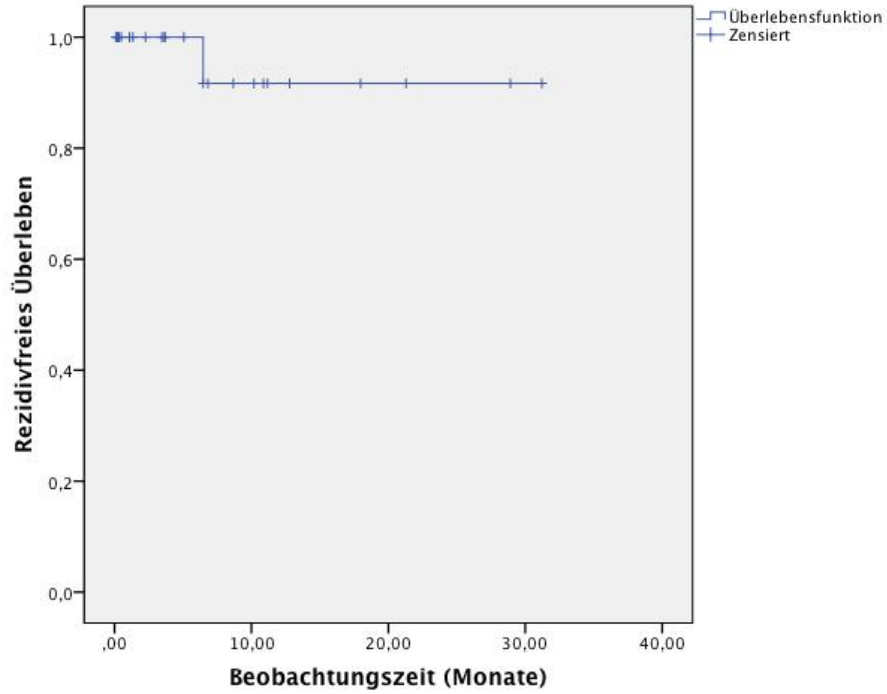


Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben

### **4. Diskussion**

Die histopathologischen Befundberichte der radikalen Hysterektomiepräparate von 25 Patientinnen mit Zervixkarzinom und die daraus extrahierten Daten sowie die nachträglich gemeinsam mit einem Pathologen bestimmten histologischen Parameter bilden die Grundlage für alle statistischen Auswertungen in der vorliegenden Arbeit. Die Qualität dieser Daten wird jedoch durch diverse Faktoren deutlich eingeschränkt, die im Folgenden näher betrachtet werden sollen.

#### **4.1. Defizite in der histopathologischen Aufarbeitung**

##### **4.1.1. Makroskopie**

Bezüglich der makroskopischen Beschreibung der vorliegenden 25 Präparate erfüllte keiner der Befundberichte die in den Leitlinien vorhandene Empfehlung (10, 34). Dies ist vor allem deshalb überaus problematisch, weil eine nachträgliche Bestimmung dieser Parameter bedingt durch den Zerschnitt des Präparates und die sehr kurze Aufbewahrungsdauer des nicht eingebetteten Restmaterials (4 Wochen) unmöglich wird. Daten, die bei der initialen makroskopischen Befundung nicht erhoben werden sind somit verloren und stehen für retrospektive Betrachtungen oder zum Vergleich nicht mehr zur Verfügung. Initial waren 73% der Parameter vorhanden, nach der Überarbeitung waren es 75%. Die fehlenden 25% sind nicht mehr nachträglich bestimmbar. Von den erhobenen 20 makroskopischen Parametern weisen alle, mit Ausnahme der maximalen Vaginalmanschettenlänge, mindestens einen fehlenden Wert auf, die minimale Länge der Vaginalmanschette ist sogar in 21 Fällen (84%) nicht beschrieben.

##### **4.1.2. Mikroskopie**

Die mikroskopisch erhobenen Parameter hingegen weisen relativ hohe Vollständigkeitsraten auf. Initial konnten bereits 83,5% der Parameter erhoben werden, durch die Nachbearbeitung ließ sich die Vollständigkeit auf 96,5% erhöhen. Viele der Parameter, wie z.B. TNM-Status oder Grading, waren bereits initial vollständig oder fast vollständig dokumentiert. Die einzige Ausnahme bildet hier die Angabe zur Infiltration der Perineuralscheiden, welche in allen 25 Fällen fehlt. In einem Fall sind jedoch sogar L- und

## 4. Diskussion

V-Status nicht beschrieben, was in Anbetracht der prognostischen und therapeutischen Relevanz dieser Angaben aus onkologischer Sicht problematisch ist.

Ein entscheidender Vorteil bezüglich der mikroskopischen Parameter besteht jedoch darin, dass die eingebetteten und gefärbten histologischen Schnitte mehrere Jahrzehnte archiviert werden und daher nachträglicher Betrachtung sehr leicht zugänglich sind. Eine nachträgliche Befundung ist somit in vielen Fällen möglich. Dies gilt allerdings nur für die tatsächlich eingebetteten Gewebeanteile. Fehlen repräsentative Gewebebereiche auf den angefertigten Schnitten ist auch hier eine nachträgliche Beurteilung nicht möglich. Konkret wird diese Problematik am Beispiel der Perineuralscheideninvasion (Pn-Status) deutlich. Leitliniengerecht sollte der Pn-Status bestimmt werden. Aufgrund der vollständig fehlenden Angabe wurden alle 25 Fälle erneut betrachtet, um den Pn-Status nachträglich festzustellen. Allerdings konnten nur in 19 der 25 Fälle (76%) der Pn-Status erhoben werden, da entweder der Tumor vor der radikalen Hysterektomie bereits durch Konisation vollständig entfernt wurde und das Konisat nicht zugänglich war oder weil auf den vorhandenen Schnitten keine repräsentativen Areale gefunden werden konnten. In 3 der 19 nachträglich beurteilten Fälle (15,8%) konnte eine Invasion der Perineuralscheiden nachgewiesen werden.

### 4.2. Genauigkeit

Üblicherweise sind im Befundbericht Formulierungen wie „rechtsseitiges parametranes Fettgewebe 68 x 22 x 24 mm messend“ zu finden. Dazu sind folgende Aspekte zu hinterfragen und zu beachten. Zunächst ist zu bedenken, dass das parametranes Fettgewebe leicht verformbar ist und die Maße des Gewebes zu einem gewissen Anteil auch davon abhängen, wie viel Zug oder Druck bei der Messung angewendet wird. Eine gewisse Unschärfe muss also bei der Interpretation einer solchen Angabe bedacht werden. Des Weiteren entsteht durch die o.g. Angabe der Eindruck, bei dem parametranen Fettgewebe handele es sich um eine perfekt symmetrische, glatt begrenzte Struktur. Tatsächlich ist das parametranes Gewebe allerdings häufig sehr unregelmäßig begrenzt (siehe Abb. 26). In der Regel sind mit den angegebenen Maßen die jeweiligen maximalen Ausdehnungen gemeint. Das bedeutet somit, dass über die genaue Form der Parametrien und auch über ihre minimale Ausdehnung Unklarheit besteht. Dies ist problematisch, da die minimalen Maße durchaus klinische und onkologische Relevanz haben könnten.

## 4. Diskussion

Ferner bleibt unklar, welche der drei Längenangaben sich auf welche Ausdehnung im Raum bezieht, ob also die erste Angabe („Länge“) sich auf die kraniokaudale oder mediolaterale Größe des Parametriums bezieht.

Bei allen Längenangaben ist außerdem zu bedenken, dass es sich hierbei um Werte handelt, die nach der Fixation des Präparates in Formalin erhoben werden. Von einer gewissen Gewebeschrumpfung durch die Fixation ist auszugehen, über das genaue Ausmaß der fixationsbedingten Schrumpfung besteht jedoch Unklarheit. Für das zervikale Gewebe werden Schrumpfungseffekte von etwa 3% der Originalgröße in der Literatur beschrieben (48).



Abbildung 26: Präparat nach VALRH, aufgekorrt, parametranes Gewebe unregelmäßig begrenzt. Quelle: M.Mangler

### 4.3. Logistisch bedingte Probleme

Häufig geht der radikalen Hysterektomie eine Konisation voraus. Im vorliegenden Kollektiv hatten 12 von 25 Patientinnen (48%) zunächst eine Konisation erhalten. Von diesen 12 Konisationen fanden 9 (75%) in externen Kliniken statt. Dies bringt eine Reihe von Problemen mit sich.

Zum einen ist häufig im radikalen Hysterektomiepräparat nach Konisation der Primärtumor nicht mehr nachweisbar. Eine Messung des Abstandes zwischen dem Punkt der tiefsten Tumordinfiltration und den chirurgischen Absetzungsebenen ist so nur noch näherungsweise möglich. Finden sich in beiden Präparaten Tumormanifestationen ist die



## 4. Diskussion

genaue Berechnung der Gesamttumorgröße erschwert. Oftmals finden die Konisation und die radikale Hysterektomie außerdem nicht in der gleichen Klinik statt. Dementsprechend werden auch das Konisat und das radikale Hysterektomiepräparat in unterschiedlichen pathologischen Instituten aufgearbeitet. Eine Zusammenführung der Präparate für eine optimierte Befundung scheitert zum Teil an logistischen und organisatorischen Faktoren.

### **4.4. Vergleichbarkeit und Standardisierung der Präparate**

Um die Vergleichbarkeit von radikalen Hysterektomiepräparaten innerhalb einer Klinik und zwischen verschiedenen Kliniken gewährleisten zu können, sollte die makroskopische und histopathologische Aufarbeitung des Präparates standardisiert erfolgen. Ein solcher einheitlicher und vor allem verbindlicher Standard ist bisher nicht in der Literatur oder in der klinischen Praxis etabliert. Somit kann die Aufarbeitung des Präparates von Klinik zu Klinik und sogar zwischen den einzelnen Pathologen innerhalb eines Institutes sehr unterschiedlich verlaufen. Lanowska et al. konnten zeigen, dass sich sogar an zwei Standorten der gleichen Universitätsklinik die Anzahl der vom Pathologen beschriebenen Lymphknoten nach laparoskopischer Lymphonodektomie signifikant unterscheiden (49). Ob onkologische Vorgaben als erfüllt angesehen werden, hängt also neben der chirurgischen Radikalität in nicht zu unterschätzendem Maße auch von der histopathologischen Aufarbeitung des einzelnen Pathologen ab. Unter diesen Voraussetzungen ist sowohl die Erstellung onkologischer Therapiestandards schwierig, als auch die Überprüfung der bei einer konkreten Patientin durchgeführten Therapie auf onkologische Korrektheit.

Aus diesem Grund soll in den beiden folgenden Kapiteln zunächst eine Empfehlung für die standardisierte chirurgische Entnahme des Präparates bezüglich der onkologisch relevanten Strukturen und abschließend eine Empfehlung für eine standardisierte histopathologische Aufarbeitung von radikalen Hysterektomiepräparaten erarbeitet werden.

### **4.5. Entwicklung eines klinischen radikalen Hysterektomie-Modells**

Alle 25 Patientinnen im vorliegenden Studienkollektiv wurden von gynäkologischen Onkologen am Zervixzentrum der Charité operiert. Die onkologischen Ergebnisse sind bis zu jetzigen Zeitpunkt sehr gut (siehe Kap. 3.8. Rezidivfreies Überleben). Bei allen Patientinnen waren die vaginalen und parametranen chirurgischen Absetzungsebenen

#### 4. Diskussion

tumorfrei. Somit wird es als berechtigt angesehen, die Empfehlung für die zu resezierenden Parametrien- und Vaginalmanschettenlängen von den Mittelwerten des vorliegenden Studienkollektivs abzuleiten. Dieses radikale Hysterektomie-Modell beinhaltet im Gegensatz zu vorhandenen Empfehlungen absolute metrische Mindestlängen. Es bezieht sich hauptsächlich auf die Hysterektomie Typ II-III nach Piver.

Für die Resektion der Parametrien werden basierend auf diesem Studienkollektiv mindestens 40 mm Länge empfohlen. Bezüglich der Vaginalmanschette sollten nach Konisation und makroskopisch tumorfreier Portio mindestens 18 mm entfernt werden. Ohne vorherige Konisation muss die Manschettenlänge so gewählt werden, dass die tumortragende Portio vollständig bedeckt und die Manschette darüber vernäht werden kann, die Manschettenlänge sollte hier allerdings mindestens 20 mm betragen.

Das Hysterektomie-Modell mit den empfohlenen Mindestlängen ist zur Übersicht schematisch in Abbildung 27 dargestellt.

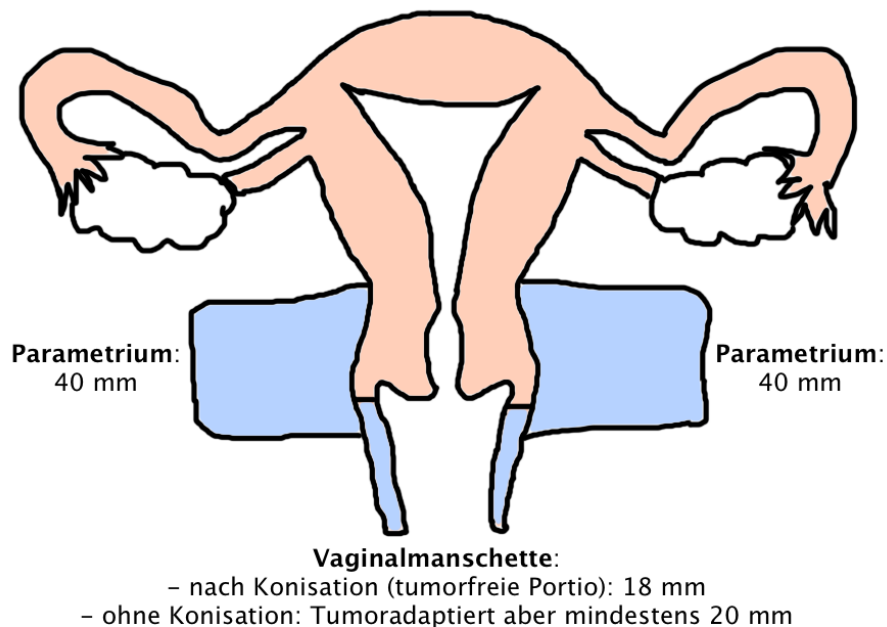


Abbildung 27: Klinisches radikales Hysterektomiemodell nach Pepper, 2015

Ein Vorteil der in diesem Modell angegebenen absoluten Maße gegenüber den ausschließlich intraoperativ sichtbaren anatomischen Orientierungspunkten besteht in der

## 4. Diskussion

besseren Vergleichbarkeit der Präparate untereinander sowie der objektivierbaren Beurteilbarkeit von suffizienter Resektion unabhängig vom anatomischen Kontext.

In diesem Modell werden allerdings die individuellen anatomischen Eigenschaften der einzelnen Patientin (Körpergröße, Beckengröße etc.) nicht berücksichtigt. Es bleibt zu klären, ob sich das vorhandene Modell eventuell durch Korrelation mit definierten anatomischen Maßen optimieren bzw. individualisieren lässt. Ob sich durch die Einhaltung der hier vorgeschlagenen Mindestmaße das onkologische Outcome der Patientinnen verbessern lässt, kann erst durch den Vergleich mit einem Kontrollkollektiv im Rahmen einer prospektiven Studie belegt werden.

### **4.6. Vorschlag eines Standards zur pathologischen Aufarbeitung**

Zunächst ist anzumerken, dass es in den Leitlinien bereits relativ gute Empfehlungen zur histopathologischen Aufarbeitung von radikalen Hysterektomiepräparaten gibt. Insbesondere Horn et al. (34) haben hierzu bereits 2007 eine detaillierte Empfehlung veröffentlicht, die in die aktuellen Leitlinien aufgenommen worden ist. Das Problem liegt nun vielmehr in der fehlenden Verbindlichkeit dieser Empfehlungen und der somit fehlenden flächendeckenden Umsetzung in der klinischen Praxis. Sogar in einem universitären Spezialzentrum zur Behandlung von Zervixkarzinomen finden sich große Defizite, wie diese Arbeit zeigt.

Darüber hinaus ist durch die systematisierte Aufarbeitung der Präparate dieses Kollektivs an einigen Stellen ein Optimierungsbedarf der vorhandenen Empfehlungen deutlich geworden. Der nun folgende Vorschlag eines Standards zur histopathologischen Aufarbeitung von radikalen Hysterektomiepräparaten stellt somit eine Weiterentwicklung und Optimierung der vorhandenen Empfehlungen dar. Insbesondere sollen hier klinisch relevante Aspekte und Fragestellungen aus der Gynäko-Onkologie mehr Berücksichtigung finden.

#### **4.6.1. Makroskopie**

Folgende makroskopische Merkmale sollten beschrieben werden:

- Art des Präparates (z.B. „radikales Hysterektomiepräparat mit Adnexen“)
- Präparategewicht
- Maße des Gesamtpräparates

## 4. Diskussion

- Maße des Uterus in den 3 Dimensionen Länge (kraniokaudal), Breite (rechts – links), und Höhe (anterioposterior)
- Länge des Zervikalkanals
- Maße der Portio in zwei Dimensionen, Beschreibung der Portiooberfläche mit Aussage zu eventueller Infiltration der Vagina mit Angabe der Lokalisation (z.B. „bei 4 Uhr“)
- Maximale Dicke von Myometrium und Endometrium
- Maximale Maße der Parametrien rechts und links in den 3 Dimensionen Länge (von der Zervix Richtung Beckenwand), Breite (kraniokaudal) und Höhe (anterioposterior) mit Aussage zu eventueller Tumordinfiltration der Parametrien
- Maximale und minimale Länge der Vaginalmanschette mit Angabe der Lokalisation (z.B. „Vaginalmanschette minimal 15 mm bei 10 Uhr und maximal 21 mm bei 3 Uhr“)
- Maße des Tumors in drei Dimensionen
- Angabe zum minimalen Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern (parametran, vaginal, ventral, dorsal)
- Beschreibung auffälliger Befunde (z.B. Faserknoten, Polypen etc.)

Bei der Angabe der Maße der Parametrien ist es von Bedeutung, dass sie in immer in der oben festgelegten Reihenfolge erfolgen, damit klar ersichtlich ist, welches Maß sich auf welche Ausdehnung im Raum bezieht.

Die Maße der Parametrien werden aus praktischen Gründen als maximale Längen angegeben. Eventuell kann durch eine Fotodokumentation mit einem Maßstab die genaue Form der Parametrien sowie deren minimalen Maße leichter dokumentiert und archiviert werden.

### 4.6.2. Mikroskopie

Folgende histologische Merkmale sollten beschrieben werden:

- Tumortyp nach WHO-Klassifikation, bei gemischten Tumoren Angabe des prozentualen Anteils der jeweiligen Tumortypen am Gesamttumor
- Angabe der Infiltrationstiefe und der horizontalen Ausdehnung (mikroinvasive Karzinome)
- Angabe relativen Invasionstiefe in das zervikale Stroma (makroinvasive Karzinome)

## 4. Diskussion

- Angabe des Infiltrationsmusters (geschlossen, plump, netzig)
- Angabe zur Infiltration von Vagina, Parametrium und Corpus uteri
- Angabe zu V-, L- und Pn-Status und Grading
- Angabe zum Staging nach TNM und R-Status

Die prognostische Aussagekraft des Pn-Status beim Zervixkarzinom ist bisher unzureichend belegt (50). Eine flächendeckende Erhebung des Pn-Status ist daher wichtige Voraussetzung für zukünftige Untersuchungen bezüglich seiner prognostischen Relevanz.

Ebenso ist die Angabe zur Infiltration des Corpus uteri wichtig, da bereits einige Studien eine prognostische Relevanz nahelegen (51, 52).

### 4.7. Konklusion

Das auf Grundlage des Studienkollektivs erarbeitete klinische radikale Hysterektomie-Modell ermöglicht dem Onkologen eine objektive Einschätzung der Resektion von Parametrien und Vaginalmanschette im Hinblick auf ihre onkologische Suffizienz.

Durch die oben beschriebene Standardisierung zur makroskopischen und histologischen pathologischen Aufarbeitung von radikalen Hysterektomiepräparaten kann die einheitliche Aufarbeitung für den Pathologen erleichtert, die Vergleichbarkeit der Präparate gewährleistet und die Zusammenarbeit zwischen den gynäkoonkologischen und den pathologischen Instituten optimiert werden. Dies geschieht mit dem Ziel, für die einzelne Patientin eine optimierte, leitliniengerechte und evidenzbasierte onkologische Therapie sicherzustellen.

Die Langzeitdaten zum onkologischen Outcome sollten berücksichtigt werden. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,8 Monaten in der vorliegenden Studie ist noch keine sichere Aussage zur Lokalsituation zu treffen, da Rezidive lokal eher innerhalb der ersten 24 Monate nach der Therapie auftreten (53). Es empfiehlt sich daher eine Überarbeitung nach Bestimmung der 5-Jahres- und 10-Jahres-Überlebensraten des vorliegenden Studienkollektivs.

## Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013
2. Bosch FX, Lorincz A, Munos N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-265
3. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Düzenli N, Schopp B, Petry KU, Iftner T. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79(5):616-625
4. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354(25):2645-2654
5. Robert-Koch-Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;12:97 ff.
6. Robert-Koch-Institut. Humane Papillomviren. *Epidemiologisches Bulletin* 2014;34:315-316
7. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Munoz N. Smoking and cervical cancer: Pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003;14:805-814
8. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89:191-199
9. Wang SS, Gonzales P, Yu K, Porras C, Li Q, Safaeian M, Rodriguez AC, Sherman ME, Bratti C, Schiffman M, Wacholder S, Burk RD, Herrero R, Chanock SJ, Hildesheim A. Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer. *PLoS One* 2010;5(1):p. e8667
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit

## Literaturverzeichnis

- Zervixkarzinom, Langversion 1.0, 2014, AWMF Registernummer: 032/033OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, (Zugriff am: 17.10.2014)
11. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359(9312):1085-92.
  12. Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *Cal West Med* 1943;59:121-2.
  13. Münchner Nomenklatur III für die gynäkologische Diagnostik der Zervix. Verband deutscher cytologisch tätiger Assistenten e.V., 2014, (Zugriff am 28.11.2015 unter <http://www.zytologie.org/media/data/Broschuere-Muenchner-Nomenklatur-III-fuer-die-gynaeko.pdf>)
  14. AWMF-Leitlinie: Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. 2008, AWMF Registernummer: 015-027, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-027.html> , (Zugriff am: 13.06.2015)
  15. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, eds. WHO Classification of Tumours of the Female Genital Tract. ed. R.H. Young. 2014, IARC Press: Lyon. 169-206
  16. Wittekind C, Meyer H. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Viley-VCH Verlag, 2010
  17. Franchi N, Donadello N. Pelvic exenteration in gynecologic oncology. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:469-474
  18. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol* 2005;99(1):153-159
  19. Wang N, Guan QL, Wang K, Zhou X, Gao C, Yang HT, Ni TG. Radiochemotherapy versus radiotherapy in locally advanced cervical cancer: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:103-108
  20. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub2.

## Literaturverzeichnis

21. Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, Lim MC, Seo SS, Kang S, Kim JY, Park SY. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. *Fertil Steril* 2012;97(6):1387-93
22. Morice P, Rouanet P, Rey A, Romestaing P, Houvenaeghel G, Boulanger JG, Leveque J, Cowen D, Mathevet P, Malhaire JP, Magnin G, Fondrinier E, Berille J, Haie-Meder C. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer. *Oncologist* 2012;17(1):64-71
23. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007406
24. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33(1):24-38
25. Angioli R, Plotti F, Montera R, Aloisi A, Luvero D, Capriglione S, Terranova C, De Cicco Nardone C, Muzii L, Benedetti-Panici P. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;127:290-296
26. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, Benda J, Cella D. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55
27. Schauta F. Die erweiterte vaginale Totalexstirpation der Uterus beim Collumcarzinom. Wien Seipzig. J. Safar, 1908.
28. Wertheim E. The extended abdominal operations for carcinoma uteri (based on 5000 operative cases). *Am J Obstet Gynecol* 1921;66:169.
29. Dargent D. A new future for Schauta's operation through pre-surgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 1987;8:292-296



## Literaturverzeichnis

30. Malur S, Possover M, Schneider A. Laparoscopically assisted radical vaginal versus radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. *Surg Endosc* 2001;15:289-292
31. Hertel H, Schneider A, Altgassen C, Hillemanns P. Zervixkarzinom. Laparoskopisch Assistierte vaginale Operationstechniken. *Gynäkologe* 2008;41:355-360
32. Shazly SA, Murad MH, Dowdy SC, Gostout BS, Famuyide AO. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;138(2):457-71
33. Piver MS, Ruthledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44(2):265-272
34. Horn LC, Einenkel J, Hoeckel M, Kölbi H, Kommoss F, Lax SF, Reich O, Riethdorf L, Schmidt D. Pathologisch-anatomische Aufarbeitung und Befundung von Dysplasien und Karzinomen der Cervix uteri. *Der Pathologe* 2007;28:249-260
35. Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, Deavers MT, Dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114:93-9
36. Lanowska M, Morawietz L, Sikora A, Räber G, Mangler M, Speiser D, Hasenbein K, Chiantera V, Köhler C, Schneider A. Prevalence of lymph nodes in the parametrium of radical vaginal trachelektomy (RVT) specimen. *Gynecol Oncol* 2011;121:298-302
37. Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, Ansink AC. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer ist too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007;105:475-80
38. Winter R, Haas J, Reich O et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2002;84:252-7
39. Hellebrekers BWJ, Zwinderman AH, Kenter GG, Peters AA, Snijders-Keilholz A, Graziosi GC, Fleuren GJ, Trimbos JB. Surgically-treated early cervical cancer: Prognostic factors and the significance of depth of tumor invasion. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9(3):212-219
40. Haas J, Friedl H. Prognostic factors in cervical carcinoma: a multivariate approach. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1988;2:829-37

## Literaturverzeichnis

41. Gottschalk E, Lanowska M, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Brink-Spalink V, Hasenbein K, Koehler C. Vaginal- assisted laparoscopic radical hysterectomy: rationale, technique, results. *JSLJ* 2011;15(4):451–459
42. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience form a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-410
43. Stock RJ, Zaino R, Bundy BN, Askin FB, Woodward J, Fetter B, Paulson JA, DiSaia PJ, Stehman FB. Evaluation and comparison of histopathologic grading systems of epithelial carcinoma of the uterine cervix: Gynecologic Oncology Group studies. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13(2):99-108
44. Wittekind C, Compton CC, Brierley J, Sobin LH. *TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use.* 2012, London: Wiley-Blackwell
45. Kahn HJ, Marks A. A new monoclonal antibody, D2-40, for detection of lymphatic invasion in primary tumors. *Lab Invest* 2002;82(9):1255-7
46. Parums DV, Cordell JL, Micklem K, Heryet AR, Gatter KC, Mason DY. JC70: a new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* 1990;43(9):752-7
47. Dunn M, Morgan MB, Beer TW. Perineural invasion: identification, significance, and a standardized definition. *Dermatol Surg* 2009;35(2):214-21
48. Boonstra H, Oosterhuis JW, Oosterhuis AM, Fleuren GJ. Cervical tissue shrinkage by formaldehyde fixation, paraffin wax embedding, section cutting and mounting. *Pathol Anat* 1983;402:195-201
49. Lanowska M, Vasiljeva J, Chiantera V, Marnitz S, Schneider A, Rudolph B, Köhler C. Implication of the examining pathologist to meet the oncologic standard of lymph node count after laparoscopic lymphadenectomy. *Oncol* 2010;79:161-167
50. Horn LC, Meinel A, Fischer U, Bilek K, Hentschel B. Perineural invasion in carcinoma of the cervix uteri – prognostic impact. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(10):1557-62
51. Van Ham MAPC, Verdijk R, de Hullu JA, Schijf CPT, Boonstra H, Massuger LFAG. Identification of high-risk factors for recurrent disease among surgically treated patients for low stage cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:200

## Literaturverzeichnis

52. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(12):1144-51
53. Webb MJ, Symmonds RE. Site recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:813-817

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Piver-Klassifikation, Quelle: Piver et al. 1974 (33).....	16
Tabelle 2: Patientencharakteristiken.....	30
Tabelle 3: Zusätzliche chirurgische Maßnahmen .....	31
Tabelle 4: Vollständigkeit der histologischen Merkmale .....	32
Tabelle 5: Endometriumdicke .....	35
Tabelle 6: Myometriumdicke .....	36

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapieoptionen Quelle: AWMF-Leitlinie (10).....	14
Abbildung 2: Tiefe Stromainfiltration Quelle: Horn et al. 2007 (34) .....	17
Abbildung 3: Grading beim Plattenepithelkarzinom: a) G2, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. b) G3, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper).....	24
Abbildung 4: Grading beim Adenokarzinom: a) G2, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. b) G3, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper) .....	24
Abbildung 5: Lymphgefäßinvasion, Einbruch von Zellen eines Plattenepithelkarzinoms in ein Lymphgefäß, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper).....	25
Abbildung 6: Blutgefäßinvasion, von Erythrozyten umgebene Zellen eines Plattenepithelkarzinoms, HE-Färbung, 10-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper).....	25
Abbildung 7: Perineuralscheideninvasion, Tumorzellen innerhalb der Nervenscheide, HE-Färbung, 20-fache Vergrößerung. Quelle: eigene Arbeit (J. Pepper).....	26
Abbildung 8: Dauer LNE + radikale Hysterektomie .....	30
Abbildung 9: Tumorstadium.....	33
Abbildung 10: Präparatgewicht.....	34
Abbildung 11: Zervixlänge .....	35
Abbildung 12: Myometriumdicke.....	36
Abbildung 13: Länge der Parametrien .....	37
Abbildung 15: Beziehung zwischen Tumorgröße und Länge der Vaginalmanschette .....	38
Abbildung 14: Länge der Vaginalmanschette .....	38
Abbildung 16: Beziehung zwischen Näherungswert und Vaginalmanschettenlänge .....	39
Abbildung 17: Länge der Vaginalmanschette bei Patientinnen nach Konisation.....	40
Abbildung 18: Länge des linken Parametriums im Vergleich bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen .....	40
Abbildung 19: Länge des rechten Parametriums im Vergleich bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen .....	40

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 20: Länge der Vaginalmanschette bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen .....	41
Abbildung 21: Vergleich der OP-Dauer bei adipösen und nicht adipösen Patientinnen.....	42
Abbildung 22: Beziehung zwischen OP-Dauer und Länge des linken Parametriums .....	43
Abbildung 23: Beziehung zwischen OP-Dauer und Länge des rechten Parametriums.....	43
Abbildung 24: Beziehung zwischen OP-Dauer und Länge der Vaginalmanschette .....	44
Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben.....	45
Abbildung 26: Präparat nach VALRH, aufgekorkt, parametranes Gewebe unregelmäßig begrenzt. Quelle: M.Mangler .....	48
Abbildung 27: Klinisches radikales Hysterektomiemodell nach Pepper, 2015 .....	50

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Julia Pepper, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Standardisierung der pathomorphologischen Aufarbeitung von radikalen Hysterektomiepräparaten und Entwicklung eines klinischen radikalen Hysterektomie-Modells“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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



## **Danksagung**

Mein Dank gilt zuerst meiner Doktormutter und Betreuerin PD Dr. med. Mandy Mangler für die Überlassung dieses spannenden Themas sowie für die stetige, engagierte und engmaschige Begleitung, Betreuung, Korrektur und Ermutigung. Mir hat die Zusammenarbeit großen Spaß gemacht und mich weiterhin für dieses Fach begeistert.

Ich danke Dr. med. Barbara Ingold Heppner für die geduldige Überarbeitung der Befunde, für die vielseitige Hilfe bezüglich der pathologischen Grundlagen und der praktischen Arbeit am Mikroskop und für die Begleitung aller pathologischen Facetten dieser Arbeit.

Herzlichen Dank an Maximilian von Laffert für die detaillierte und lehrreiche Demonstration des Präparatezuschnitts.

Ebenfalls danke ich Dr. Ulrike Grittner für die statistische Beratung und Unterstützung der statistischen Analyse.

Vielen Dank an Maren Thurow für die umfassende Unterstützung bei sämtlichen organisatorischen und bürokratischen Belangen.

Ich danke meinen Eltern und Schwiegereltern, ohne deren organisatorische Unterstützung während der letzten zwei Jahre diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem lieben Mann Alexander Pepper und meinem Sohn Elias, für die vielen Stunden, in denen ihr mich freigestellt habt, damit ich diese Arbeit fertig stellen konnte. Euch soll diese Arbeit gewidmet sein.