

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Therapieoptionen bei der Behandlung des invasiven Zervixkarzinoms  
FIGO IA1 L1- IB1 bei Patientinnen im fertilen Alter

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisabeth Maria Freifrau Tucher von Simmelsdorf, geb. Gottschalk

aus Berlin

Gutachter/in:     1. Prof. Dr.med. Chr.Köhler  
                      2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Ackermann  
                      3. Priv.-Doz. Dr. P.Oppelt

Datum der Promotion: 07.09.2012

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Zusammenfassung der Publikationspromotion</b>  |           |
| 1.1. Abstract  | 4         |
| 1.2. Einleitung  | 5         |
| 1.3. Zielstellung  | 7         |
| 1.4. Methodik  | 8         |
| 1.5. Ergebnisse  | 10        |
| 1.6. Diskussion  | 13        |
| 1.7. Referenzen  | 17        |
| <b>2. Anteilserklärung</b>   | <b>22</b> |
| <b>3. Ausgewählte Publikationen</b>  |           |
| 3.1. <u>Gottschalk, E.</u> ; Lanowska, M.; Chiantera, V.; Marnitz, S.; Schneider, S.; Brink-Spalink, V.; Hasenbein, K.; Koehler, C.; " <i>Vaginal-Assisted Laparoscopic Radical Hysterectomy: Rationale, Technique, Results</i> "; Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2011 Oct-Dec; 15(4): 451-459 | <b>23</b> |
| 3.2. Speiser, D.; Mangler, M.; Kohler, C.; Hasenbein, K.; Hertel, H.; Chiantera, V.; <u>Gottschalk, E.</u> ; Lanowska, M., <i>Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients</i> . Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(9): p. 1635-9.   | <b>33</b> |
| 3.3. Lanowska, M.; Kohler, C.; Oppelt, P.; Schmittel, A.; <u>Gottschalk, E.</u> ; Hasenbein, K.; Schneider, A.; Marnitz, S.; <i>Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy</i> . J Perinat Med, 2011. <b>39</b> (3): p. 279-85.  | <b>39</b> |
| <b>4. Lebenslauf</b>   | <b>47</b> |
| <b>5. Publikationsliste</b>  | <b>49</b> |
| <b>6. Selbstständigkeitserklärung</b>  | <b>54</b> |
| <b>7. Danksagung</b>   | <b>55</b> |

## 1.1. Abstract

Die vorliegende Arbeit soll innovative Therapieoptionen und deren Ergebnisse zur Behandlung des frühinvasiven Zervixkarzinoms der FIGO Stadien IA1 L1-IB1 bei Frauen im fertilen Alter mit dem Wunsch nach minimal invasiver Chirurgie, Fertilitäts- bzw. Schwangerschaftserhalt aufzeigen. Der Wunsch nach fertilitätserhaltender Chirurgie und schwangerschaftserhaltender Therapie bei maximaler onkologischer Sicherheit nimmt zu, da 40 % der mit einem Zervixkarzinom diagnostizierten Patientinnen jünger als 45 Jahre sind und gleichzeitig das Alter der Erstgebärenden ansteigt.

Minimal invasive Operationstechniken, bei gleichen onkologischen Ergebnissen, sind heute etablierte operative Alternativen zur abdominalen radikalen Hysterektomie (ARH). Für die Patientinnen führen laparoskopische oder laparoskopisch-vaginale oder roboter-assistierte OP-Techniken neben einem verbesserten kosmetischen Ergebnis zu einer schnelleren Rekonvaleszenz bei reduzierter intra- und postoperativer Komplikationsrate. Die Modifikation der laparoskopisch-assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH) zur vaginal assistierten laparoskopisch radikalen Hysterektomie (VALRH) ermöglicht bei gleichen onkologischen Ergebnissen nochmals eine deutlich verringerte intraoperative Komplikationsrate.

In einer weiteren Studie konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass für Patientinnen nach einer fertilitätserhaltenden Operation eines frühinvasiven Zervixkarzinoms (radikale vaginale Trachelektomie – RVT) bei einem 5-Jahresrezidivfreien Überleben von 94,4 % eine Schwangerschaftsrate von bis zu 66 % erreicht werden kann.

Die Applikation einer neoadjuvanten Cisplatin-Monochemotherapie bei schwangeren Patientinnen mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms ist bei nodal negativen Frauen eine therapeutische Möglichkeit der TumortheraPIeverzögerung bis zum Erreichen der fetalen Lebensfähigkeit bei hoher onkologischer Sicherheit für die Mutter. Nachdem unsere Arbeitsgruppe erstmals in-vivo nachweisen konnte, dass nur ca. 50 % der mütterlichen Platinkonzentration im kindlichen Blut nachweisbar ist, zeigen die pädiatrischen Ergebnisse ebenfalls, dass diese Therapieoption sicher für den Fetus und das Neugeborene ist. Ein pädiatrisches Langzeit-Follow-up ist hier jedoch unbedingt notwendig, um eventuelle Spätfolgen zu evaluieren.

## 1.2. Einleitung

Das Zervixkarzinom ist weltweit die dritthäufigste bösartige Tumorerkrankung der Frau mit 530.000 Neuerkrankungen und 275.000 verstorbenen Patientinnen im Jahr 2008 <sup>(1)</sup>. Die bahnbrechende Erkenntnis, dass eine persistierende HPV-Infektion ursächlich für diese Tumorerkrankung ist, ermöglichte erstmals eine primäre Prävention gegen ein Karzinom mittels Vakzinierung <sup>(2)</sup>. In randomisierten Studien konnte ein Rückgang der HPV-assoziierten Präkanzerosen um 93 % bis 100 % nachgewiesen werden <sup>(3, 4)</sup>. Eine Verringerung der Inzidenz des Zervixkarzinoms ist jedoch in Zukunft nur bei einer hohen Akzeptanz dieser Immunisierung zu erwarten. Damit ist der Gebärmutterhalskrebs auch in absehbarer Zukunft eine relevante Tumorerkrankung der Frau, insbesondere da vielfach Frauen unter 45 Jahren von dieser Erkrankung betroffen sind <sup>(1)</sup>.

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt stadienabhängig, wobei Operation und/oder Radiochemotherapie die Grundsäulen der Behandlung darstellen. Bei gutem Allgemeinzustand und bei einem Tumorstadium < FIGO IIA wird eher das operative Vorgehen empfohlen, ab dem Stadium FIGO IIB eine primäre Radiochemotherapie <sup>(5)</sup>. Jedoch ist eine individuelle Therapie, am besten nach operativem (laparoskopischen) Staging, anzustreben <sup>(6)</sup>.

100 Jahre nach der Erstveröffentlichung der Daten der radikalen abdominalen Hysterektomie (ARH) <sup>(7)</sup> steht heute ein breites Spektrum an Operationsmethoden für die onkologische Gebärmutterentfernung zur Verfügung. Insbesondere die sichere Durchführung der laparoskopischen pelvinen ( $\pm$  paraaortalen) Lymphonodektomie (LNE) <sup>(8)</sup> ermöglichte die Renaissance der radikalen vaginalen Hysterektomie als laparoskopisch-assistierte radikale vaginale Hysterektomie (LARVH) <sup>(9, 10)</sup> und die Entwicklung der total laparoskopischen (TLRH) <sup>(11-18)</sup> sowie in jüngster Zeit der roboter-assistierten radikalen Hysterektomie (RRH) <sup>(19-21)</sup>. Alle endoskopisch oder kombiniert vaginal-laparoskopischen Methoden der radikalen Hysterektomie zeigen bei sicherer Durchführbarkeit einen signifikant geringeren Blutverlust, einen deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalt und ein verbessertes kosmetisches Ergebnis bei gleicher onkologischer Radikalität und Zahl der entfernten Lymphknoten, wenn auch mit längerer Operationszeit. In retrospektiven oder Fall-kontrollierten Studien lässt sich zudem ein nahezu identisches onkologisches Ergebnis bei gleicher oder geringerer Komplikationsrate im Vergleich zur abdominalen radikalen Hysterektomie nachweisen. Die LARVH zeichnet sich zwar durch eine einfache Bildung der

Scheidenmanschette entsprechend der TumorgroÙe aus; sie ist aber mit einer deutlich erhóhten Komplikationsrate, insbesondere urologischen, assoziiert. Demgegenüber müssen bei der total laparoskopischen und roboter-assistierten radikalen Hysterektomie immer uterine Manipulatoren eingebracht werden und es sind Probleme mit einer vermehrten Rate postoperativer Scheideninsuffizienzen zu verzeichnen. Es galt daher, eine onkologisch valide Technik der endoskopischen radikalen Hysterektomie zu entwickeln, die ohne Manipulator auskommt, leicht zu erlernen ist und eine niedrige Komplikationsrate aufweist <sup>(22)</sup>.

Bei jungen Frauen mit Kinderwunsch und einem frühinvasiven Zervixkarzinom besteht zunehmend der Wunsch nach einem Fertilitätserhalt <sup>(23)</sup>. Diese uteruserhaltende Operation wurde 1994 durch Daniel Dargent in Form der radikalen vaginalen Trachelektomie inauguriert <sup>(24)</sup>. Um eine maximale onkologische Sicherheit zu erreichen, haben sich international enge Kriterien für die Indikation etabliert. In großen Studien muss nun gezeigt werden, inwieweit das onkologische Outcome und die Fertilitätsraten in der Langzeitbeobachtung den Erwartungen entsprechen.

Die Diagnose eines Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft ist selten (1 Fall pro 1.200 bis 10.000 Schwangerschaften). Diese Kombination stellt eine besondere onkologische Situation dar, da neben der Tumortherapie der Patientin/Mutter immer noch die fetale Situation berücksichtigt werden muss. Zudem liegen nur Ergebnisse von Einzelfallberichten und kleinen Fallserien in ähnlicher Konstellation vor. Eine Therapieentscheidung mit den werdenden Eltern muss unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, des Schwangerschaftsalters, des Lymphknotenbefalls, der Histologie und des Wunsches der Patientin interdisziplinär mit Gynäkologen, Onkologen, Neonatologen, Radioonkologen, Pathologen und Anästhesisten getroffen werden <sup>(25)</sup>. Auch in der Schwangerschaft stellt der Lymphknotenbefall den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Dieser kann laparoskopisch sicher evaluiert werden und in Kenntnis dessen die Patientin eingehend hinsichtlich der Verzögerung der onkologischen Behandlung beraten werden <sup>(26)</sup>. Bei zusätzlichen histologischen und klinischen Risikofaktoren kann bis zur sicheren Lebensfähigkeit des Kindes (> 32. SSW) eine neoadjuvante Cisplatin-Monochemotherapie appliziert werden, um einen Tumorprogress bis zur Sectio caesarea und radikalen Hysterektomie zu vermeiden. Die Auswirkungen eines solchen Konzeptes auf den Fetus zu kennen, ist von entscheidender Bedeutung in der Beratung der werdenden Eltern <sup>(27)</sup>.

### **1.3. Zielstellung**

Gegenstand der hier vorgestellten Studien war es, Aspekte innovativer Therapieoptionen bei Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom der FIGO Stadien IA1 L1– IB1 bei abgeschlossener Familienplanung, bei prospektivem und aktuellem Kinderwunsch sowie einem Karzinom bei bestehender Schwangerschaft zu evaluieren.

#### **Studie I: Vaginal assistierte laparoskopisch radikale Hysterektomie (VALRH)**

Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine neue Technik der kombiniert laparoskopisch-vaginalen radikalen Hysterektomie zu entwickeln, die die Vorteile des vaginalen Zugangs (Bildung der Scheidenmanschette und sicherer Scheidenverschluss) mit denen der Laparoskopie (laparoskopische Lymphonodektomie und blutarme Resektion der Parametrien unter videolaparoskopischer Vergrößerung) kombiniert und damit die Hauptprobleme der LARVH (hohe urologische Komplikationsrate, schwere Erlernbarkeit) überwindet. Die perioperativen und onkologischen Daten sollen mit denen der LARVH und der abdominalen radikalen Hysterektomie verglichen werden.

#### **Studie II: Radikale vaginale Trachelektomie (RVT):**

Bei Patientinnen mit prospektivem Kinderwunsch und einem Zervixkarzinom FIGO IB1 < 2cm hat sich die radikale vaginale Trachelektomie als fertilitätserhaltende Methode etabliert. Ziel der Studie II war die Evaluation dieser neuen Operationstechnik bezogen auf die operative Mortalität und Morbidität, das onkologische Outcome, den tatsächlichen Fertilitätserhalt und die sich ergebenden Probleme in der Schwangerschaft.

#### **Studie III: Neoadjuvante Chemotherapie in der Schwangerschaft**

Die Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms bei bestehender Schwangerschaft birgt für die betroffene Patientin große Ängste hinsichtlich des Einflusses des Zervixkarzinomes auf das eigene Überleben, die Schwangerschaft und den Zustand des Fetus. Eine der möglichen Therapieoptionen in dieser Situation ist die Applikation einer neoadjuvanten Chemotherapie bis zur sicheren Lebensfähigkeit des Kindes, um einen Tumorprogress in diesem Zeitintervall zu vermeiden. Die vorliegende Studie III soll den Verlauf von 8 Patientinnen mit neoadjuvanter Platintherapie hinsichtlich des maternalen und fetalen Outcomes aufzeigen, da zu diesem Thema keinerlei prospektive Daten in der Literatur vorliegen.

#### 1.4. Methodik

Zwischen 1995 und 2010 wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Gynäkologie Campus Mitte und Benjamin Franklin, insgesamt 330 Patientinnen in diese 3 Studien eingeschlossen.

**VALRH:** Zwischen Januar 2007 und Dezember 2009 wurden 110 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom Stadium IA1 L1-IIB vaginal assistiert laparoskopisch radikal hysterektomiert. Zusätzlich wurden 12 Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom FIGO II (identische OP-Technik) eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser zwölf Patientinnen wurden nur hinsichtlich der perioperativen Daten, aber nicht hinsichtlich des onkologischen Follow-ups analysiert. Neben den demographischen Daten der Patientinnen werden die perioperativen Ergebnisse und Nachsorgedaten prospektiv analysiert. Die Technik der VALRH besteht aus drei Schritten: (1) Zunächst erfolgt ein umfassendes laparoskopisches Staging mit paraaortaler und pelviner Lymphonodektomie. Nur bei Tumorfreiheit der entnommenen Lymphknoten im Schnellschnitt werden laparoskopisch der Douglas und die Excavatio vesicouterina inzidiert und anschließend das Spatium vesicovaginale und Septum rectovaginale breit eröffnet. (2) Im sich anschließenden vaginalen Teil wird eine 1-2 cm große tumoradaptierte Scheidenmanschette gebildet und mit einer fortlaufenden Naht über der Ektozervix verschlossen. Nach Erreichen des Septum vesicovaginale und rektovaginale und der Durchtrennung des distalen Anteils des Lig. Sacrouterinum wird der Uterus zusammen mit dem Tumornach intraabdominal verlagert. Durch die verschlossene Scheidenmanschette ist eine Kontamination der Bauchhöhle mit dem Tumorgewebe nicht möglich. (3) Nach erneuter Umlagerung der Patientin erfolgt die radikale Parametrienresektion und Ureterpräparation komplett laparoskopisch. Die Radikalität der parametranen Resektion kann seitengespalten im Sinne einer Typ B oder C1 Resektion nach Querleu <sup>(28)</sup> erfolgen. Der komplett abgesetzte Uterus wird über die Scheide geborgen, die mit bereits vorgelegten Fäden verschlossen wird.

**Radikale vaginale Trachelektomie (RVT):** Im Zeitraum zwischen 1995 und 2010 erfolgte bei 212 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom FIGO IA1 L1 (n = 34), IA2 (n = 47) und IB1 ≤ 2cm (n = 131) und histologisch gesichertem Plattenepithel- (n = 154), Adeno- (n = 55) oder adenosquamösen Karzinom (n = 3) und dem Wunsch nach einer fertilitätserhaltenden Therapie die radikale vaginale Trachelektomie. Patientinnen mit bestehender Schwangerschaft, schweren



Nebenerkrankungen, einem Tumor > 2cm, positivem Lymphknotenstatus, nachgewiesenen Fernmetastasen oder einem neuroendokrinen Tumortyp wurden nicht eingeschlossen. Die Technik der RVT ist standardisiert und besteht aus 3 Schritten: (1) der laparoskopisch pelvinen und parametranen Lymphonodektomie, (2) der vaginalen radikalen Zervixresektion und Re-Adaption der Scheide auf die Restzervix sowie (3) einer laparoskopischen Kontrolle auf Bluttrockenheit. Eine postoperative Kontrazeption wurde den Patientinnen für 6-12 Monate empfohlen (orale Kontrazeptiva bei Plattenepithelkarzinom, nicht hormonelle Kontrazeption bei Adenokarzinom). Bei eingetretener Schwangerschaft erfolgte die Betreuung im Sinne einer Risikoschwangerschaft im 14-tägigen Rhythmus (transvaginaler Ultraschall und vaginaler Abstrich). Alle Patientinnen wurden mittels primärer Sectio caesarea entbunden. Die Entbindung wurde zwischen 36 + 0 und 38 + 0 SSW angestrebt, erfolgte bei geburtshilflicher Indikation jedoch eher. Allen Patientinnen wurde eine standardisierte Nachsorge in einer eigenen Spezialsprechstunde angeboten, über die auch die Erfassung der onkologischen und Fertilitätsdaten erfolgte.

**Neoadjuvante Chemotherapie in der Schwangerschaft:** Zwischen Mai 2008 und Juni 2010 wurden 8 schwangere Patientinnen (Alter 29-41 Jahre) mit einem Karzinom der Zervix uteri eingeschlossen. Es erfolgte die komplikationslose laparoskopische pelvine Lymphonodektomie (n = 7/8) mit Konisation (n = 6/7) oder Portiobiopsie (n = 1/7) bzw. die radikale Neck-Dissektion und das linksseitige pelvine Lymphknotendebulking (n = 1/8) zwischen der 14. und 22. SSW. Im Anschluss erhielten alle Patientinnen eine neoadjuvante Monochemotherapie mit Cisplatin 20 mg/m<sup>3</sup> über 3 Tage q21. Intermittierend erfolgten eine Differentialkolposkopie, die vaginale Untersuchung und ein MRT zum Ausschluss einer Tumorprogression. Eine Biometrie und Dopplersonografie des Fetus erfolgte alle 4 Wochen. Aufgrund der geplanten iatrogenen Frühgeburt erfolgte bei allen Feten die Lungenreifeinduktion (2 x 12mg Betamethason). Zwischen 31 + 5 SSW und 35 + 2 SSW wurden alle Patientinnen per primärer Sectio caesarea mit anschließender einfacher Hysterektomie (n = 1) oder radikaler Hysterektomie (n = 7) entbunden. Zur Analyse der Cisplatinkonzentrationen wurden Fruchtwasser-, Nabelschnurblut- und mütterliche Blutproben perioperativ entnommen. Bei drei Patientinnen wurden Muttermilchproben auf Cisplatin untersucht. Es erfolgte eine engmaschige pädiatrische Untersuchung aller Neugeborenen in 3-monatigen Abständen.

**Statistik:** Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 16.0. Die deskriptive-explorative Datenanalyse erfolgte mit Excel 2007. Überlebenskurven wurden nach der Kaplan-Meier-Methode erstellt.

### 1.5. Ergebnisse

Insgesamt wurden 330 Patientinnen in die Studien eingeschlossen. Das durchschnittliche Operationsalter aller Patientinnen betrug 41 Jahre (21-79). Das Alter der Patientinnen mit einer VALRH betrug 44 Jahre (25-79), mit einer RVT 32 Jahre (21-48) und im Kollektiv der schwangeren Patientinnen 35 Jahre (29-41).

**VALRH:** Es wurden 110 Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom (n = 67), einem Adenokarzinom (n = 40), einem neuroendokrinen Karzinom (n = 2) bzw. einer CIN III (n = 1) eingeschlossen. Die endgültige Histologie ergab folgende Verteilung: CIN III (n = 1), IA1 L1 (n = 10), IA2 (n = 5), IB1 (n = 83), ypTIB1 (n = 2), IB2 (n = 2), IIA (n = 1) und IIB (n = 6). Eine radikale Hysterektomie Typ B erfolgte bei 70 Patientinnen, eine Typ C1 bei 40. Die mittlere Operationsdauer betrug 300 Minuten (175-665) mit einem durchschnittlichen Blutverlust von 121 ml (10-400). Die Operationszeit verkürzte sich zwischen 2007 und 2009 für die Typ II bzw. Typ III Operation von 317 auf 275 bzw. 345 auf 303 Minuten. 21 (4-43) pelvine und 16 (2-36) paraaortale Lymphknoten konnten gewonnen werden. Intraoperativ kam es zu keinen Komplikationen. Die postoperative Komplikationsrate betrug bei insgesamt 122 operierten Patientinnen (110 Zervixkarzinom und 12 Endometriumkarzinom) 13,1 %, mit folgenden Komplikationen: 4 Re-Laparoskopien (v.a. Ileus n = 2, verlorene Drainage n = 1, Chyloperitoneum n = 1), zwei im CT diagnostizierte Lungenarterienembolien, drei uretero-vaginale Fisteln, eine vaginale Nahtdehiszenz, eine Kardiomyopathie, eine symptomatische Lymphozele und 4 Patientinnen mit Fieber. Der suprapubische Katheter wurde durchschnittlich nach 8,2 Tagen (2-40 Tage), bei einer Restharmenge < 50ml, entfernt. Bei einer Patientin dauerte die Wiedererlangung der vollständigen Blasenfunktion > 25 Tage. Die Patientinnen konnten nach durchschnittlich 10,5 Tagen (4-31 Tage) in die ambulante Betreuung entlassen werden. 22 von 110 Patientinnen (20 %) erhielten nach Vorstellung in der interdisziplinären Tumorkonferenz eine adjuvante Therapie aufgrund in der endgültigen Histologie gesicherter Risikofaktoren. Das Gesamtüberleben nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 18,7 Monaten (4-38) lag bei 98,2 % (108/110). Das rezidivfreie Überleben für den gleichen Zeitraum lag bei 93,6 % (103/110).

**Radikale vaginale Trachelektomie (RVT):** Es wurden 212 Patientinnen mit einem frühinvasiven Zervixkarzinom < 2cm in die Untersuchung eingeschlossen. Die endgültige Histologie ergab bei 34 Patientinnen ein Stadium IA1 L1 (16 %), bei 47 Frauen IA2 (22,2 %) und bei 131 Frauen IB1 < 2cm (61,8 %). Im Mittel wurden 22.7 (6-25) pelvine Lymphknoten entfernt und bei 7 Patientinnen zusätzlich 6 paraaortale Lymphknoten (4-19). Komplikationen traten intraoperativ bei 6 Patientinnen (2,8 %; diffuse venöse Blutung n = 2, Blasenverletzung n = 3, Embolus der A. iliaca externa n = 1) und kurzfristig postoperativ bei 16 Patientinnen (7,5 %) auf (Nachblutung n = 2, Lymphozele n = 2, Ileus n = 1, Lungenarterienembolie n = 2, Restharn > 50 ml n = 1, Fieber unklarer Genese n = 2, Harnwegsinfekt n = 6). Postoperativ traten folgende Komplikationen auf: Zervixstenose 12,7 % (n = 27), Blasendysfunktion 6 % (n = 13), Dyspareunie 5,2 % (n = 11), Lymphödem der Extremitäten 24,1 % (n = 51) und Sensibilitätsstörungen im Bereich der Nn. obturatorius und genitofemoralis 21,7 % (n = 46). Bei einem mittleren Nachsorgezeitraum von 37 Monaten (0-171) trat bei 8 Patientinnen (3,8 %) ein Rezidiv auf. 4 Patientinnen (1,9 %) sind verstorben. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt 97,4 %, das rezidivfreie Überleben 94,4 %. Präoperativ waren bereits 29 Patientinnen (13,7 %) mindestens Primiparae, 183 (86,3 %) Nulliparae. Dreizehn Patientinnen (6,1 %) hatten bereits mindestens einen frustrierten künstlichen Reproduktionsversuch hinter sich. Interessanterweise haben nur 76 (35,9 %) Frauen nach RVT bisher versucht, schwanger zu werden. 50 dieser Frauen (65,8 %) wurden einmal schwanger und 10 dieser 50 zweimal. Bei 9 Paaren bestand eine männliche Infertilität (4,2 %). Ein Frühabort trat bei 5 Patientinnen ein und wurde bei liegender Cerclage mit Vakuumcurettage nach Prostaglandinapplikation behandelt. Bei drei Patientinnen wurde ein Spätabort und bei einer Patientin eine extrauterine Schwangerschaft diagnostiziert. 45 Kinder wurden bisher geboren. 27 Schwangere wurden  $\geq 37 + 0$  SSW, 6 zwischen  $32 + 0$  SSW und  $36 + 6$  SSW, 9 zwischen  $28 + 0$  SSW und  $31 + 6$  SSW und 3 <  $28 + 0$  SSW entbunden. Bei 4 Frauen erfolgte ein totaler Muttermundverschluß bei vorzeitiger Zervixreifung, welche insgesamt in 24 Schwangerschaften auftrat. Bei 16 Patientinnen kam es zu vorzeitigen Wehen und/oder zum vorzeitigen Blasensprung. Blutungen in der Frühschwangerschaft traten bei 33,3 % und nach dem 1. Trimester bei 25 % auf. Die RVT zeigt damit eine sehr gute Fertilitäts- und Geburtenrate, auch wenn jede Schwangerschaft nach RVT als Risikoschwangerschaft eingestuft werden muss.

**Neoadjuvante Chemotherapie in der Schwangerschaft:** Es wurden 8 schwangere Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom (n = 5) bzw. einem Adenokarzinom (n = 3) in die Studie eingeschlossen. Nach laparoskopischer Lymphonodektomie ergab die endgültige Histologie ein Stadium ypT1B1 N0 R0 bei sieben Patientinnen, sowie ypT2B N1 M1 (Lymphknoten) bei einer Patientin. Die mittlere Operationsdauer betrug 116 Minuten (88-155) mit einem Blutverlust von 57 ml (20-120 ml). 16.5 (6-25) pelvine Lymphknoten konnten entfernt werden. Bei einer Patientin wurden zusätzlich Lymphknoten der Skalenusloge entfernt (5/17), 4/14 pelvine Lymphknoten zeigten Metastasen eines Plattenepithelkarzinoms. Alle Patientinnen erhielten postoperativ eine neoadjuvante Cisplatin-Monotherapie, wobei in Abhängigkeit des Beginns zwei (n = 1), drei (n = 6) bzw. vier (n = 1) Zyklen verabreicht wurden. Eine Tumorprogression trat erfreulicherweise nicht auf, so dass eine Entbindung per Sectio caesarea mit radikaler (n = 7) bzw. einfacher Hysterektomie (n = 1) zwischen der 32. und 36. SSW erfolgte. Die Operationszeit betrug 265 min (200-335) bei radikaler Sectio-Hysterektomie (HE) bzw. 188 Min bei einfacher Sectio-HE. Der Blutverlust betrug 719 ml (450-3000 ml). 3 Patientinnen wurden transfundiert. Nach einem mittleren Follow-up von 6 Monaten (1-17 Monate) waren alle Patientinnen rezidivfrei. Insgesamt wurden 9 Kinder mit einem mittleren Gewicht von 2070 g (1580-2960 g) und 44 cm Länge (42-48) geboren. 7 Kinder zeigten Anpassungsstörungen im Sinne eines Atemnotsyndroms ohne Notwendigkeit einer Atemunterstützung. Bei einem Kind musste ein persistierender Ductus Botalli korrigiert werden. Eine intermittierende supraventrikuläre Tachykardie war selbstlimitierend. Die pädiatrischen Folgeuntersuchungen (Labor, Hörtest, Hirnstammaudiometrie, Abdomensonografie, neurologischer Status) zeigten bisher eine unauffällige Entwicklung aller Kinder. Bei Nachweis von Cisplatin in der Muttermilch wurde der Patientin das Abstillen angeraten. Die bisherigen neonatalen Ergebnisse lassen daher den Schluss zu, dass eine neoadjuvante Cisplatin-Monochemotherapie bei schwangeren Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom ohne Beeinträchtigung des Fetus appliziert werden kann.

## 1.6. Diskussion

**VALRH:** Derzeit existiert ein breites Spektrum möglicher Techniken der radikalen Hysterektomie, die offene, total laparoskopische, kombiniert vaginal-laparoskopische und roboter-assistierte Techniken umfassen (Tabelle 1). Leider existiert bis heute keine randomisierte Studie, die diese verschiedenen Operationstechniken miteinander vergleicht. Die Etablierung einer weiteren Operationsmethode der radikalen Hysterektomie erscheint nur sinnvoll, wenn sie 1. eine sichere Differenzierung zwischen radikaler HE und primärer Radiochemotherapie ermöglicht, um die kombinierte Morbidität zu verringern, 2. eine relevante Reduktion der Komplikationsrate erreicht, 3. das onkologische Outcome verbessert oder 4. die Erlernbarkeit erleichtert.

Da die hier vorgestellte VALRH immer mit einem laparoskopischen Staging beginnt, müssen nach definitiver Histologie nur 10 % der Patientinnen eine adjuvante Radiochemotherapie erhalten. In der Literatur werden demgegenüber 20 % bis 80 % der Patientinnen nach radikaler HE zusätzlich therapiert <sup>(29, 30)</sup>. Eine Konversion zur offenen radikalen HE ist in der Literatur in 5 %, 10 % und 14 % für die RRH, TLRH und LARVH beschrieben (Tabelle 1). Keine der von uns geplanten radikalen Hysterektomien musste konvertiert werden. Während des zweiten Teilschrittes der VALRH kann in einem sicheren Verfahren eine der Tumorgröße angepasste Scheidenmanschette gebildet werden. Wir konnten dadurch nicht nur den Einsatz eines Manipulators vermeiden, sondern auch bei allen Operationen eine Resektion im Gesunden erreichen, während in der Literatur positive vaginale Absetzungsränder in bis zu 20 % beschrieben werden (Tabelle 1). Der Blutverlust in unserer Studie ist minimal und im Bereich der RRH und TLRH signifikant geringer als für die ARH und die LARVH. Nachteilig an der neuen OP-Technik ist die mit 300 min im Vergleich eher lange Operationszeit. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass in unserem Kollektiv 85 Patientinnen eine zusätzliche paraaortale Lymphonodektomie erhalten haben, was mit einer zusätzlichen Operationszeit von circa 60 Minuten gegenüber einer radikalen HE mit nur pelviner LNE verbunden ist.

Durch das hier beschriebene Operationsverfahren der VALRH traten im Unterschied zu der ARH (4 % bis 12,5 %), TLRH (0 % bis 11,8 %), LARVH (5,9 % bis 13,2 %) und RRH (0 % bis 14 %), keine intraoperativen Komplikationen auf. Die postoperative Komplikationsrate (13,1 %) entspricht der in der Literatur, bei jedoch geringerem Anteil an urologischen Auffälligkeiten. Onkologische Nachsorgedaten

differieren aufgrund des unterschiedlich langen Nachsorgezeitraumes. Für derzeit angewandte Operationsmethoden werden ein rezidivfreies Überleben von 0 % bis 13 % und ein Gesamtüberleben von 89 % bis 100 % angegeben (Tabelle 1). Bei einem noch kurzen Nachsorgezeitraum (19 Monate) in unserer Studie zeigen sich ein rezidivfreies Überleben von 94 % und ein Gesamtüberleben von 98 %. Ein längerer Nachsorgezeitraum ist für die weitere Evaluation jedoch notwendig. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass die VALRH eine adäquate Alternative zur ARH, TLRH, RRH und LARVH bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom ≤ FIGO IB2 darstellt, die nun durch vergleichende Studien bestätigt werden muss.

| Technik            | Stadium                           | Blutverlust (ml)               | Transfusion (%)            | Non in sano (R1)-resektion (%) | OP-Zeit (Minuten)             | Intraoperative Komplikation. (%) | Lymphknoten                 | Postoperative Komplikation. (%) | Konversion Rate (%)        |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| ARH                | IA1 L1 – III <sup>(31, 32)</sup>  | 221 – 2000 <sup>(19, 33)</sup> | 8 > 50 <sup>(34)</sup>     | 1.4 – 21.4 <sup>(29, 35)</sup> | 95 – 391 <sup>(35)</sup>      | 4 – 12.5 <sup>(19, 36)</sup>     | 12 – 46 <sup>(37)</sup>     | 4.7 – 40 <sup>(20)</sup>        |                            |
| TLRH               | IA1 L1 – IIIB <sup>(14, 38)</sup> | 55 – 400 <sup>(12)</sup>       | 1 – 23 <sup>(39, 40)</sup> | 0 – 17.7 <sup>(29, 38)</sup>   | 92 – 371 <sup>(38, 41)</sup>  | 0 – 11.8 <sup>(12, 29)</sup>     | 10 – 34 <sup>(42)</sup>     | 5.1 – 40 <sup>(15, 43)</sup>    | 0 – 10.5 <sup>(39)</sup>   |
| LARVH              | IA1 – IVA <sup>(44)</sup>         | 272 – 666 <sup>(45, 46)</sup>  | 7 > 50 <sup>(31, 36)</sup> | n.i.                           | 180 – 333 <sup>(44, 47)</sup> | 5.9 – 13.2 <sup>(37)</sup>       | 15 – 33 <sup>(31)</sup>     | 8 – 22.6 <sup>(44)</sup>        | 0 – 14 <sup>(46, 47)</sup> |
| RRH                | IA1 – IIB <sup>(20, 33)</sup>     | 50 – 300 <sup>(20, 33)</sup>   | 0 – 7.5 <sup>(19)</sup>    | 0 – 15.6 <sup>(21, 29)</sup>   | 129 – 434 <sup>(20, 33)</sup> | 0 – 14 <sup>(48)</sup>           | 13 – 32 <sup>(29, 48)</sup> | 3 – 59 <sup>(20, 21)</sup>      | 0 – 5 <sup>(19, 21)</sup>  |
| VALRH eigene Daten | IA1 L1 – IIA                      | 123                            | 0.2 (0 % OP-bedingt)       | 0                              | 300                           | 0                                | 36                          | 13.1                            | 0                          |

Tabelle 1: Operative Daten der ARH, TLRH, LARVH, RRH und VALRH im Vergleich.

**Radikale vaginale Trachelektomie (RVT):** Bei jungen Patientinnen mit einem frühinvasiven Zervixkarzinom kann eine fertilitätserhaltende radikale Trachelektomie durchgeführt werden. Diese kann als abdominale radikale<sup>(49)</sup>, vaginale radikale<sup>(50)</sup> und roboter-assistierte radikale Trachelektomie<sup>(51)</sup> erfolgen, wobei die RVT weltweit am häufigsten durchgeführt wurde. Rob sieht deshalb die RVT derzeit als den Gold-Standard in dieser klinischen Situation an<sup>(52)</sup>. In der weltweit größten Serie, die von unserer Arbeitsgruppe vorgelegt wurde, können die exzellenten onkologischen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen mit einem 5-Jahres-rezidivfreien Überleben von 94,4 % und einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97,4 % bestätigt werden<sup>(53)</sup>.

In der Literatur wird eine Schwangerschaftsrate nach RVT von 30 % angegeben, nach abdominaler radikaler Trachelektomie sogar nur 15 % <sup>(52)</sup> und nach roboterassistierter Trachelektomie sogar 0 % <sup>(51)</sup>. Es fehlen jedoch detaillierte Angaben, wie viele Patientinnen postoperativ überhaupt eine Schwangerschaft angestrebt hatten, da ein Teil der betroffenen Patientinnen schwangerschaftsverhütende Maßnahmen ergriffen und eine Familienplanung erst in den kommenden Jahren angestrebt hatte. In unserem Kollektiv lag die Rate der Frauen, welche nach RVT verhüten bei 64 %. Lediglich 36 % (76/212 Patientinnen) strebten eine Schwangerschaft an und von diesen wurden 65,8 % (50 Patientinnen) schwanger. Die Rate ist damit nur um 20 % schlechter als die Wahrscheinlichkeit für gesunde Frauen < 35 Jahren. Fertilitätsprobleme treten nach RVT in 15 % bis 30 % auf, auch bedingt durch postoperative Zervixstenosen <sup>(54, 55)</sup>. Früh- und Spätaborte (8,3 % und 5 %) zeigen eine mit einem nicht-operierten Kollektiv (14-20 % und 4 %) vergleichbare Inzidenz <sup>(56)</sup>. Bezogen auf die Patientinnen, welche mindestens 24 + 0 SSW erreichten, wurden in unserer Studie 45 % (18/49) vor 37 + 0 SSW entbunden. Jolley et al. berichten über ähnliche Ergebnisse mit einer Früh- bzw. Spätabortrate und einer Frühgeburtsrate < 37 + 0 SSW von jeweils 20 %, 3 % bis 10 % und 25 % bis 37 % <sup>(54, 57)</sup>. In einem gesunden Kollektiv werden zwischen 5 % bis 13 % vor 37 + 0 SSW geboren, davon 30 % < 34 + 0 SSW <sup>(58)</sup>. Die Ursachen einer erhöhten Frühgeburtsrate werden in einer subchronischen Chorioamnionitis, einem erhöhtem Risiko für aufsteigende Infektionen und einer operativ bedingten Zervixinsuffizienz gesehen <sup>(59)</sup>. Klare Leitlinien für Patientinnen nach RVT existieren derzeit nicht, doch eine engmaschige maternale und fetale Überwachung erscheint essenziell für einen positiven Schwangerschaftsausgang.

**Neoadjuvante Chemotherapie in der Schwangerschaft:** In der Schwangerschaft ist das Zervixkarzinom der häufigste solide maligne Tumor <sup>(60)</sup>. Eine interdisziplinäre Aufklärung und Unterstützung der schwangeren Patientin im Hinblick auf eine mögliche Schwangerschaftsbeendigung, den Erhalt der Schwangerschaft mit verzögerter Therapie oder einer schwangerschaftsbegleitenden Therapie ist zwingend notwendig. Fällt eine Entscheidung zugunsten der Schwangerschaft, sind mehrere Behandlungsoptionen in der Literatur, oft allerdings nur in Einzelfällen, beschrieben: ein Abwarten der onkologischen Therapie bis zur Lebensfähigkeit des Kindes <sup>(61)</sup>, eine neoadjuvante Chemotherapie (NACT) gefolgt von einer Radiochemotherapie nach Entbindung <sup>(62, 63)</sup>, eine radikale vaginale

Trachelektomie am schwangeren Uterus <sup>(64)</sup>, oder ein klinisches/laparoskopisches Staging in Kombination mit einer NACT, Sectio caesarea mit radikaler Hysterektomie und ggf. anschließender Radiochemotherapie <sup>(26, 65-67)</sup>.

Durch eine NACT kann bei nicht schwangeren Patientinnen das Tumervolumen reduziert und eine bessere Operabilität erreicht werden. Die Datenlage zur NACT bei Schwangeren ist dagegen uneinheitlich und beschreibt sowohl platinhaltige Mono- <sup>(65, 66)</sup> als auch Kombinationstherapien <sup>(68)</sup> in unterschiedlichen Tumorstadien. Fetale Malformationen und intrauterine Wachstumsrestriktionen sind beschrieben worden, weshalb der Abschluss der Organogenese vor Beginn der NACT empfohlen wird <sup>(69, 70)</sup>. In unserer Studie wurde die NACT nach laparoskopischem Staging im zweiten Trimester begonnen. Die Entbindung erfolgte immer per primärer Sectio caesarea, um eine Metastasierung im Bereich möglicher Geburtsverletzungen <sup>(71)</sup> zu verhindern, in Kombination mit einer einfachen oder radikalen Hysterektomie. Der Entbindungszeitraum wurde interdisziplinär im Hinblick auf die größtmögliche fetale Reife und kleinstmögliche Cisplatin-Konzentration festgelegt. Die postnatal erhobenen in-vivo Konzentrationen des Cisplatin im mütterlichen und fetalen Kompartiment zeigen eine signifikant niedrigere Konzentration in der Nabelschnur (31-65 %) und im Fruchtwasser (13-42 %) verglichen mit der Konzentration im mütterlichen Serum <sup>(27)</sup>. Damit wird einerseits die Plazentapassage des Cisplatin bestätigt, andererseits durch die deutlich geringere Konzentration im fetalen Kreislauf der Hinweis auf eine reduzierte Durchgängigkeit und/oder einen aktiven Eliminationsweg bestätigt <sup>(72)</sup>. In einem Nachsorgezeitraum von 1-17 Monaten waren bisher alle Kinder pädiatrisch unauffällig. Durch diese Auswertung konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem invasiv nodal-negativem Zervixkarzinom und dem Wunsch nach Schwangerschaftserhalt durch die Kombination von laparoskopischem Staging und NACT eine onkologisch valide Alternative mit hoher Sicherheit für das Kind angeboten werden kann.



## Referenzen:

1. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2675-86. Epub 2011/04/08.
2. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2003;88(1):63-73. Epub 2003/01/31.
3. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009;374(9686):301-14. Epub 2009/07/10.
4. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1915-27. Epub 2007/05/15.
5. Krebsgesellschaft D. S2-Leitlinie Onkologie / Gynäkologie: Zervixkarzinom. 2008(Nr. 032/033):<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/032-3.htm>.
6. Köhler C MS, Schneider A, Mangler M. Operative Therapie bei Frauen mit invasivem Zervixkarzinom. *Onkologe*. 2012;18:35–46.
7. Wertheim. Die erweiterte abdominale Operation bei Carcinoma colli uteri (auf Grund von 500 Fällen). *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1911;21.
8. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(2):579-81.
9. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol*. 1993;51(2):248-54.
10. Roy M, Plante M. Place of Schauta's radical vaginal hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;25(2):227-37.
11. Nezhat CR, Burrell MO, Nezhat FR, Benigno BB, Welander CE. Laparoscopic radical hysterectomy with paraaortic and pelvic node dissection. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(3):864-5.
12. Gil-Moreno A, Puig O, Perez-Benavente MA, Diaz B, Verges R, De la Torre J, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy (type II-III) with pelvic lymphadenectomy in early invasive cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(2):113-20.
13. Uccella S, Laterza R, Ciravolo G, Volpi E, Franchi M, Zefiro F, et al. A comparison of urinary complications following total laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy to open abdominal surgery. *Gynecol Oncol*. 2007;107(1 Suppl 1):S147-9.
14. Chen Y, Xu H, Li Y, Wang D, Li J, Yuan J, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2847-55.
15. Xu H, Chen Y, Li Y, Zhang Q, Wang D, Liang Z. Complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for invasive cervical cancer: experience based on 317 procedures. *Surg Endosc*. 2007;21(6):960-4.
16. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Vicario V. Feasibility, morbidity, and safety of total laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy: our experience. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(5):584-90.
17. Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with Ib1

- stage cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(1):98-103.
18. Yan X, Li G, Shang H, Wang G, Han Y, Lin T, et al. Twelve-year experience with laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):362-7.
  19. Maggioni A, Minig L, Zanagnolo V, Peiretti M, Sanguineti F, Bocciolone L, et al. Robotic approach for cervical cancer: comparison with laparotomy: a case control study. *Gynecol Oncol*. 2009;115(1):60-4.
  20. Cantrell LA, Mendivil A, Gehrig PA, Boggess JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol*. 2010;117(2):260-5.
  21. Persson J, Reynisson P, Borgfeldt C, Kannisto P, Lindahl B, Bossmar T. Robot assisted laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy with short and long term morbidity data. *Gynecol Oncol*. 2009;113(2):185-90.
  22. Koehler C, Gottschalk E, Chiantera V, Marnitz S, Hasenbein K, Schneider A. From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy. *Bjog*. 2012;119(2):254-62. Epub 2011/11/16.
  23. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poyner EA, et al. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):534-8. Epub 2004/12/08.
  24. Dargent D BJ, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachelectomie elargie (T.E.) une alternative a l'hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants developpes sur la face externe du col uterin. *Jobgyn*. 1994;2(4):285-92.
  25. Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French recommendations on the management of invasive cervical cancer during pregnancy. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(9):1638-41. Epub 2009/12/04.
  26. Favero G, Chiantera V, Oleszczuk A, Gallotta V, Hertel H, Herrmann J, et al. Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecologic oncology*. 2010;118(2):123-7. Epub 2010/05/13.
  27. Marnitz S, Kohler C, Oppelt P, Schmittel A, Favero G, Hasenbein K, et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology*. 2010;79(1-2):72-7. Epub 2010/11/13.
  28. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):297-303.
  29. Estape R, Lambrou N, Diaz R, Estape E, Dunkin N, Rivera A. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):357-61.
  30. Hong JH, Choi JS, Lee JH, Son CE, Jeon SW, Bae JW, et al. Comparison of Survival and Adverse Events between Women with Stage IB1 and Stage IB2 Cervical Cancer Treated by Laparoscopic Radical Vaginal Hysterectomy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):605-11. Epub 2011/07/20.
  31. Nam JH, Kim JH, Kim DY, Kim MK, Yoo HJ, Kim YM, et al. Comparative study of laparoscopico-vaginal radical hysterectomy and abdominal radical hysterectomy in patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;92(1):277-83.
  32. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Zanaboni F, Solima E, Spatti G, et al. Type II versus Type III nerve-sparing radical hysterectomy: comparison of lower urinary tract dysfunctions. *Gynecol Oncol*. 2006;102(2):256-62.
  33. Schreuder HW, Zweemer RP, van Baal WM, van de Lande J, Dijkstra JC, Verheijen RH. From open radical hysterectomy to robot-assisted laparoscopic radical

- hysterectomy for early stage cervical cancer: aspects of a single institution learning curve. *Gynecol Surg.* 2010;7(3):253-8.
34. Ghezzi F, Cromi A, Ciravolo G, Volpi E, Uccella S, Rampinelli F, et al. Surgicopathologic outcome of laparoscopic versus open radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2007;106(3):502-6.
35. Hockel M, Horn LC, Hentschel B, Hockel S, Naumann G. Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(6):791-803.
36. Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D, Covens A. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93(3):588-93.
37. Pahisa J, Martinez-Roman S, Torne A, Fuste P, Alonso I, Lejarcegui JA, et al. Comparative study of laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy and open Wertheim-Meigs in patients with early-stage cervical cancer: eleven years of experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(1):173-8.
38. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, Sonoda Y, Venkatraman E, Brown C, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon-beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2003;91(2):402-9.
39. Pomel C, Atallah D, Le Bouedec G, Rouzier R, Morice P, Castaigne D, et al. Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):534-9.
40. Chang WC, Lee LC, Huang SC, Sheu BC. Application of laparoscopic surgery in gynecological oncology. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(8):558-66.
41. Puntambekar SP, Palep RJ, Puntambekar SS, Wagh GN, Patil AM, Rayate NV, et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(6):682-9.
42. Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Ballon SC. Laparoscopic radical hysterectomy (type III) with aortic and pelvic lymphadenectomy in patients with stage I cervical cancer: surgical morbidity and intermediate follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(2):340-8.
43. Li G, Yan X, Shang H, Wang G, Chen L, Han Y. A comparison of laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy and laparotomy in the treatment of Ib-IIa cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(1):176-80.
44. Hertel H, Kohler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):505-11.
45. Querleu D, Narducci F, Poulard V, Lacaze S, Occelli B, Leblanc E, et al. Modified radical vaginal hysterectomy with or without laparoscopic nerve-sparing dissection: a comparative study. *Gynecol Oncol.* 2002;85(1):154-8.
46. Lee CL, Wu KY, Huang KG, Lee PS, Yen CF. Long-term survival outcomes of laparoscopically assisted radical hysterectomy in treating early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):165 e1-7.
47. Naik R, Jackson KS, Lopes A, Cross P, Henry JA. Laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy--a randomised phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *Bjog.* 2010;117(6):746-51.

48. Sert B, Abeler V. Robotic radical hysterectomy in early-stage cervical carcinoma patients, comparing results with total laparoscopic radical hysterectomy cases. The future is now? *Int J Med Robot.* 2007;3(3):224-8.
49. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, Siklos P, Boyle DC, Del Priore G, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *Bjog.* 2005;112(3):366-9. Epub 2005/02/17.
50. Hertel H, Kohler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):506-11. Epub 2006/05/13.
51. Nick AM, Frumovitz MM, Soliman PT, Schmeler KM, Ramirez PT. Fertility sparing surgery for treatment of early-stage cervical cancer: Open vs. robotic radical trachelectomy. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):276-80. Epub 2011/11/01.
52. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):192-200. Epub 2010/07/14.
53. Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, et al. Radical vaginal Trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2011;21(8):1458-64. Epub 2011/06/28.
54. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecologic oncology.* 2011;121(2):290-7. Epub 2011/01/25.
55. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecologic oncology.* 2005;99(3 Suppl 1):S152-6. Epub 2005/09/06.
56. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3008-11. Epub 2005/07/12.
57. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *American journal of perinatology.* 2007;24(9):531-9. Epub 2007/09/28.
58. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84. Epub 2008/01/08.
59. Ishioka S, Endo T, Hayashi T, Baba T, Umemura K, Saito T. Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early-stage invasive uterine cervical cancer. *International journal of clinical oncology / Japan Society of Clinical Oncology.* 2007;12(5):350-5. Epub 2007/10/12.
60. Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G, 3rd, Morrow CP. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstetrics and gynecology.* 1993;82(4 Pt 1):598-602. Epub 1993/10/01.
61. Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2008;199(1):10-8. Epub 2008/07/01.
62. Boyd A, Cowie V, Gourley C. The use of cisplatin to treat advanced-stage cervical cancer during pregnancy allows fetal development and prevents cancer progression: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(2):273-6. Epub 2009/04/28.
63. Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4(6):375-80. Epub 2007/05/31.

64. van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(6):1381-5. Epub 2008/02/27.
65. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P, Rousseau O, Hedon B. Cis-platinum neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(9):932-4. Epub 1996/09/01.
66. Caluwaerts S, Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(2):905-8. Epub 2006/05/10.
67. Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, Kohler MF, Pecorelli S, DiSaia PJ. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer*. 1998;82(8):1529-34. Epub 1998/04/29.
68. Chun KC, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum followed by radical surgery in early cervical cancer during pregnancy: three case reports. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010;40(7):694-8. Epub 2010/04/30.
69. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Seminars in oncology*. 1989;16(5):337-46. Epub 1989/10/01.
70. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *The lancet oncology*. 2004;5(5):283-91. Epub 2004/05/04.
71. Baloglu A, Uysal D, Aslan N, Yigit S. Advanced stage of cervical carcinoma undiagnosed during antenatal period in term pregnancy and concomitant metastasis on episiotomy scar during delivery: a case report and review of the literature. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(5):1155-9. Epub 2007/04/12.
72. Berveiller P, Adam J, Mir O. Feasibility of platinum-based chemotherapy during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(1):e21-2; author reply e2. Epub 2008/04/09.

## 2. Anteilserklärung

Elisabeth v. Tucher hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

### Publikation 1:

Gottschalk, E.; Lanowska, M.; Chiantera, V.; Marnitz, S.; Schneider, S.; Brink-Spalink, V.; Hasenbein, K.; Koehler, C.; "*Vaginal-Assisted Laparoscopic Radical Hysterectomy: Rationale, Technique, Results*"; Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2011 Oct-Dec; 15(4): 451-459

70 Prozent

Datenerhebung- und Eingabe, statistische Auswertung, Manuskriptanfertigung

### Publikation 2:

Speiser, D.; Mangler, M.; Kohler, C.; Hasenbein, K.; Hertel, H.; Chiantera, V.; Gottschalk, E.; Lanowska, M., *Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(9): p. 1635-9.

25 Prozent

Datenerhebung- und Eingabe, statistische Auswertung, Manuskriptanfertigung

### Publikation 3

Lanowska, M.; Kohler, C.; Oppelt, P.; Schmittel, A.; Gottschalk, E.; Hasenbein, K.; Schneider, A.; Marnitz, S.; *Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy*. J Perinat Med, 2011. **39**(3): p. 279-85.

25 Prozent

Datenerhebung- und Eingabe, statistische Auswertung, Manuskriptanfertigung

### 3. Ausgewählte Publikationen:

#### 3.1. Publikation 1

Gottschalk, E.; Lanowska, M.; Chiantera, V.; Marnitz, S.; Schneider, S.; Brink-Spalink, V.; Hasenbein, K.; Koehler, C.; "*Vaginal-Assisted Laparoscopic Radical Hysterectomy: Rationale, Technique, Results*"; Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2011 Oct-Dec; 15(4): 451-459

Impact Faktor: 0.799

DOI: 10.4293/108680811X13176785203879

### **3.2. Publikation 2**

Speiser, D.; Mangler M.; Koehler, C.; Hasenbein, K.; Hertel H.; Chiantera, V.; Gottschalk, E.; Lanowska, M. *Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients*. Int J Gynecol Cancer, 2011. **21**(9): p. 1635-9.

Impact Faktor: 1.558

DOI: 10.1097/IGC.0b013e3182230294



### **3.3. Publikation 3**

Lanowska, M., Kohler, C.; Oppelt, P.; Schmittel, A.; Gottschalk, E.; Hasenbein, K.; Schneider, A.; Marnitz, S.; *Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy*. J Perinat Med, 2011. **39**(3): p. 279-85.

Impact Faktor: 1.871

DOI 10.1515/JPM.2011.015

#### **4. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

## 5. Publikationsliste

- 2012** Onugoren O, Gottschalk E, Dudenhausen JW, Henrich W.;  
“Assessment of long-axis ventricular function in the fetal heart with a tissue-tracking algorithm.”; J Perinat Med. 2012 Jan 12;40(3):297-305.
- Koehler, C., Gottschalk, E., Chiantera, V., Marnitz, S., Hasenbein, K. and Schneider, A. (2012), From laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy to vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, BJOG. 2012 Jan;119(2):254-62.
- 2011** Gottschalk, E.; Lanowska, M.; Chiantera, V.; Marnitz, S.; Schneider, S.; Brink-Spalink, V.; Hasenbein, K.; Koehler, C.; "*Vaginal-Assisted Laparoscopic Radical Hysterectomy: Rationale, Technique, Results*"; Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons; 2011 Oct-Dec; 15(4): 451-459
- Speiser D, Mangler M, Köhler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, Gottschalk E, Lanowska M; Fertility Outcome After Radical Vaginal Trachelectomy: A Prospective Study of 212 Patients. . Int J Gynecol Cancer. Int J Gynecol Cancer, 2011. 21(9): p. 1635-9
- Gottschalk U' Gottschalk E, Dietrich CF; Gallengangssteine in der Schwangerschaft – Einsatz der Sonographie und ERCP; Z Gastroenterol. 2011 Apr;49(4):452-60. Epub 2011 Apr 7.
- Lanowska M, Köhler C, Oppelt P, Schmittel A, Gottschalk E, Hasenbein K, Schneider A, Marnitz S.; Addressing concerns about cisplatin application during pregnancy.; J Perinat Med. 2011 May;39(3):279-85. Epub 2011 Mar 11.
- Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M.; Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer.; Fertil Steril. 2011 Jun;95(7):2431.e5-7. Epub 2011 Feb 24.; Fertil Steril. 2011 Jun;95(7):2431.e5-7.
- 2010** M Chandiramani, GC Di Renzo, E Gottschalk, H Helmer, W Henrich, I Hoesli, BW Mol, J Norman, S Robson, S Thornton, AH Shennan; fetale fibronectin as a predictor of spontaneous preterm birth: a european perspective; The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
- 2009** E.M. Gottschalk, N.S. Salomon; W. Henrich: Drohende Frühgeburt, Vorgehen bei vorzeitigem Wehen und vorzeitiger Zervixreifung; Gynäkologie + Geburtshilfe 2009, 6, pp. 24-30
- 2008** E. M. Gottschalk, J.-P. Siedentopf, I. Schoenborn, S. Gartenschlaeger, J. W. Dudenhausen, W. Henrich; Prenatal sonographic and MRI

findings in a pregnancy complicated by uterine sacculaton: case report and review of the literature; *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*; Volume 32, Issue 4, Date: September 2008, Pages: 582-586

- 2006** Schmider-Ross A, Pirsig O, Gottschalk, E , Denkert C, Lichtenegger W, Reles A: Cyclin-dependent kinase inhibitors CIP1 (p21) and KIP1 (p27) in ovarian cancer; *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Mar;132(3):163-70

#### **Internetpublikationen:**

- 2008** E.M. Gottschalk: Zervixlängenmessung und Fibronektintest: Kombiniertes Einsatz von Zervixlängenmessung und Test auf fetales Fibronektin in der Einschätzung des Frühgeburtsrisikos  
<http://www.dgk.de/frauengesundheit/presse/fachpresse/zervixlaengenmessung-und-fibronektintest.html>

#### **Publizierte Abstracts:**

- 2011** E Tucher, M Hähnel, A Flügel, C Schneider, A Thomas, K Vetter, W Henrich; Wertigkeit der Kombination von Zervixlängenmessung und fetalem Fibronektin (fFN) zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt, *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215, DOI:10.1055/s-0031-1293412

E Tucher, A Flügel, M Hänel, K Vetter, E Beinder, W Henrich; Fetales Fibronektin in Ergänzung zur Zervixlängenmessung bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen; *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215, DOI: 10.1055/s-0031-1293244

O Onugoren, E Gottschalk, W Henrich, Fetale ventrikuläre Funktion mittels Tissue Tracking Echokardiographie, *Z Geburtshilfe Neonatol* 2011; 215, DOI: 10.1055/s-0031-1293231

- 2009** E.M.Gottschalk, O. Onugoren, N. Salomon, J. W. Dudenhausen, W. Henrich, Assessment of regional myocardial function in normal fetuses by syngo® Velocity Vector Imaging (VVI), *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*; Volume 34, Issue 0, Date: September 2009, Pages: 74

E.M.Gottschalk, J.-P. Siedentopf, M. Brauer, J.W. Dudenhausen, W.Henrich; Chorioamniotic membrane separation (CAS) after serial amniocentesis in polyhydramnion; *Journal of Perinatal Medicine*. 37, s1, 722–796

E.M. Gottschalk, M. Hähnel, S.Wenzel, W.Henrich, J.W.Dudenhausen; The combined use of fetal Fibronectin and transvaginal cervical length for assessing the risk of preterm birth; *Journal of Perinatal Medicine*. 37, s1, 828–886

E.M.Gottschalk; M. Brauer, J.Pape; W.Henrich, J.W. Dudenhausen, J.-P. Siedentopf, Spontaneous antelexion of an incarcerated uterus upon necrosis of a large myoma in pregnancy, Journal of Perinatal Medicine. Band 37, s1, 536–634

AC Steinbeck, E Gottschalk, U Querfeld, B Dworniczak, C Bühler, C Czernik: Vital bedrohliche Dehydratation: neonatale Manifestation eines Bartter- Syndroms (BS); Geburtshilfe Neonatol 2009; 213

I.Schönborn, J.Westermann, D.Hüsemann, E.Gottschalk, J. Dudenhausen; Acute myeloblastic leukaemia in pregnancy – report of 4 cases; Journal of Perinatal Medicine. 37, s1, 242–250

O. Onugoren, E.M. Gottschalk, J.W. Dudenhausen, W. Henrich; Assessment of myocardial function in fetuses based on speckle tracking algorithm; Journal of Perinatal Medicine. 37, s1, 288–296

## 2008

E.M. Gottschalk, N. S. Salomon, J. W. Dudenhausen, W. Henrich: Assessing the risk of spontaneous preterm birth using ultrasound cervical length and fetal fibronectin; Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Volume 32 Issue 3, Page 389

EM Gottschalk, S Wenzel, NS Salomon, JW Dudenhausen, W Henrich Wertigkeit von Zervixlängenmessung und fetalem Fibronektin (fFN) zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt; Geburtsh Frauenheilk 2008; 68, Suppl 01, S25

N. S. Salomon, E. Gottschalk, J. P. Siedentopf, J. W. Dudenhausen, W. Henrich; Evaluation of the new pocket-size ultrasound system ACUSON P10 TM in routine obstetric use Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Volume 32, Issue 3, Date: August 2008, Pages: 432

Wenzel, S.; Chen, F. C. K.; Gottschalk, E. M.; Henrich, W.; Dudenhausen, J.: Spontanpneumothorax in der Schwangerschaft-seltene Differentialdiagnose bei lageabhängigem Brustschmerz; Geburtsh Frauenheilk 2008; 68, Suppl 01, S125

A Weichert, M David, EM Gottschalk, JW Dudenhausen, W Henrich: Management einer akuten postpartalen Inversio uteri mit schwerer Atonie nach Spontangeburt; Geburtsh Frauenheilk 2008; 68, Suppl 01, S126

NS Salomon, EM Gottschalk, JP Siedentopf, J Dudenhausen: Zweizeitige Entbindung bei Geminigravidität nach Spätabort des ersten Feten; Geburtsh Frauenheilk 2008; 68, Suppl 01, S91

Eilers E., Gottschalk E., Lode H.N., Loui A., Pohl-Schickinger A.: Diagnose eines Nabelschnurtumors und die postnatale Manifestation einer neonatalen Hämangiomatose. Z Geburtsh Neonatol; 2008; 212, Suppl. 1, S77

- 2007** Gottschalk, E. M.; Fuchs, I.; Brauer, M.; Dudenhausen, J. W.; Henrich, W.; Increased middle cerebral artery systolic velocity in maternal red cell alloimmunization – false positive Doppler ultrasonography; *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Volume 30, Number 4, October 2007 , pp. 648-649(2)
- EM Gottschalk, W Henrich, B Stöver, JW Dudenhausen: Uterusprolaps in der Schwangerschaft bei mütterlicher congenitaler Blasenektrophie - Bildgebende Diagnostik und geburtshilfliches Management; *Z Geburtshilfe Neonatol* 2007; 211
- Brauer, M.; Gottschalk, E.; Sarioglu, N.; Neitzel, H.; Heinze, S.; Dudenhausen, J. W.; Prenatal diagnosis of Larsen syndrome by 2D and 3D/4D ultrasound; *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, Volume 30, Number 4, October 2007 , pp. 581-581(1)

#### Poster:

- 2010** C Koehler; E. Gottschalk; V. Brink-Spalink; M. Lanowska; K. Hasenbein; V. Chiantera; A. Schneider; S. Marnitz: Vaginal assisted laparoscopic radical hysterectomy (Schautheim) - operative and early follow-up data of 116 operations and comparison with laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH); *The SGO 2010 Annual Meeting on Women's Cancer™*; March 14-17, 2010
- 2009** O. Onugoren, E.M. Gottschalk, J.W. Dudenhausen, W. Henrich: Two-dimensional speckle based strain imaging for the quantification of regional myocardial function in fetuses; *FMF 8th World Congress*, 28.06.2009 – 2.07. 2009, Portorose, Slovenia

#### Vorträge:

- 2012** Grundkurs „Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ Zervix und fetales Fibronectin ; 15.03. – 17.03.2012, Berlin
- 2011** Zervixlänge allein oder in Kombination mit fetalem Fibronectin ? Frühgeburtsprävention: Update ; 15. Juni 2011; Klinik für Geburtsmedizin der Charité- Universitätsmedizin Berlin
- Schwangerschaft nach Lymphadenektomie, neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Trachelektomie bei einer Patientin mit FIGO IB1 Zervixkarzinom; *Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin*; 18.05.2011; Berlin
- Sakkulation; *Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin*; 16. März 2011, Berlin
- 2010** Radical hysterectomy, 3rd gynecologic laparoscopy symposium; 10-14.02.2010, Bursa, Turkey

Vaginal- assisted laparoscopic radical hysterectomy - explanation and its consequences; 3rd gynecologic laparoscopy symposium; 10-14.02.2010, Bursa, Turkey

Grundkurs „Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ Zervix und fetales Fibronectin ; 18.03. – 20.03.2010, Berlin

„Ultraschall Refresher- und Abschlusskurs“; Zysten im Unterbauch – was ist gynäkologisch? 5. - 6.03.2010, Berlin

Die Schwangerschaft im sonografischen Bild, 14. Berliner Sono-Tag 28.08.2010; Berlin

## **2009**

Grundkurs „ Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe“: Mehrlingsschwangerschaften 07.02.2009, Berlin

Aufbaukurs „ Ultraschall in der Gynäkologie und Geburtshilfe“ Abdominale Fehlbildungen, 05.04.2009, Berlin

„Ultraschall Refresherkurs Tipps für die praktische Arbeit“ Die Schwangerschaft im sonografischen Bild, 27/28.02.2009, Berlin

Does cervical length measurement and fFN combine to ensure the diagnosis of likelihood of preterm birth? 27.10.2009 WCPM 2009 Berlin

## **6. Selbständigkeitserklärung**

Ich, Elisabeth von Tucher, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapieoptionen bei der Behandlung des invasiven Zervixkarzinom FIGO IA1 L1 – IB1 bei Patientinnen im fertilen Alter “ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.



## **7. Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Christhardt Köhler, für die wissenschaftliche und persönliche Förderung und die Möglichkeit diese Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Des Weiteren möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Gynäkologie der Charité Campus Mitte für die die Zusammenarbeit und die tatkräftige und fortwährende Unterstützung meiner Tätigkeit danken.

Abschließend danke ich meiner Familie von ganzem Herzen, dass sie mir immer zur Seite gestanden haben und mich motivierten und mir den Rückhalt und die Zeit gaben, diese Arbeit fertig zu stellen.