

Aus dem
CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
Direktor: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer

Habilitationsschrift

Moderne minimal-invasive Therapiekonzepte bei frühem Zervixkarzinom

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Malgorzata Lanowska
geboren in Wroclaw, Polen

Eingereicht: März 2017

Dekan: Professor Dr.med. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Professor Dr.med. Barbara Schmalfedt

2. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. h.c. Serban Dan Costa

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Einleitung.....	6
1.1 Das Zervixkarzinom: Epidemiologie, Pathogenese und Stadieneinteilung.....	6
1.2 Operative Therapie des Zervixkarzinoms	11
1.2.1 Radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie bei frühem Zervixkarzinom .	11
1.2.2 Radikale Vaginale Trachelektomie (RVT) als fertilitätserhaltende Therapiestrategie bei frühem Zervixkarzinom	13
2 Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten.....	15
2.1 Radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie bei frühem Zervixkarzinom – minimal-invasive Zugangswege.....	15
2.1.1 Vaginal-assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH) als Weiterentwicklung der laparoskopisch-assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH)	15
2.1.2 Vaginale Roboter-assistierte radikale Hysterektomie (VRARH) als Variante der Roboter-assistierten radikalen Hysterektomie (RRH).....	36
2.1.3 Laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Zervixkarzinom und anderen gynäkologischen Malignomen – Einfluss der Aufarbeitung durch den Pathologen auf die Lymphknotenanzahl.....	44
2.2 Radikale Vaginale Trachelektomie als fertilitätserhaltende operative Therapie bei frühem Zervixkarzinom und Kinderwunsch	52
2.2.1 Onkologisches Outcome – ist die RVT der radikalen Hysterektomie gleichwertig?.....	53
2.2.2 Stellenwert der Parametrienentfernung bei der RVT – ist eine Reduzierung der Radikalität möglich?.....	61
2.2.3 Zytologische Nachsorge der Restzervix nach RVT als Herausforderung für den Kliniker und den Pathologen	68
2.2.4 Multimodales Therapiekonzept bei Zervixkarzinom über 2 cm im Durchmesser – kann hier der Kinderwunsch noch verwirklicht werden?	80
3 Diskussion	90

3.1	Minimal-invasive Operationsmethoden in der Gynäkologie heute – gynäkologische Chirurgie im Wandel	90
3.2	Radikale Hysterektomie: Minimal-invasive Techniken bei frühem Zervixkarzinom – sind Schauta und Wertheim nun überholt?	93
3.3	Radikale Vaginale Trachelektomie: Onkologische Sicherheit und Fertilitätserhalt bei frühem Zervixkarzinom – Benefit und Limitation der Parametrienentfernung	97
3.4	Radikale Vaginale Trachelektomie: Zytologische Nachsorge – was bringt sie?....	100
3.5	Radikale Vaginale Trachelektomie: Fertilitätserhalt bei Zervixkarzinom über 2 cm – gibt es eine Balance zwischen onkologischer Sicherheit und erfülltem Kinderwunsch?..	101
4	Zusammenfassung	104
5	Literaturverzeichnis.....	106
	Danksagung	123
	Eidesstattliche Erklärung	125

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ART	Abdominale Radikale Trachelektomie
CIN	Cervicale Intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Humanes Papilloma Virus
LARVH	Laparoskopisch-assistierte Radikale Vaginale Hysterektomie
Lig.	Ligamentum
MRT	Magnetresonanztomographie
PAP	Papanicolaou
PET-CT	Positronenemissionstomographie
RKI	Robert Koch-Institut
RVT	Radikale Vaginale Trachelektomie
RRH	Roboter-assistierte Radikale Hysterektomie
TLRH	Totale Laparoskopische Radikale Hysterektomie
TMMR	Totale Mesometriale Resektion
VARLH	Vaginal-assistierte Radikale Laparoskopische Hysterektomie
VRARH	Vaginale Roboter-assistierte Radikale Hysterektomie

„Schon im Altertum bemühten sich die Ärzte, Licht in dunkle Körperhöhlen einzustrahlen, um Krankheiten zu erkennen.“

Prof. Dr. H.Frangenheim und Prof. Dr.Dr.h.c.mult. H.-J.Lindemann
im Geleitwort zu „Die endoskopischen Operationen in der Gynäkologie“ von J.Keckstein und J.Hucke

1 Einleitung

1.1 Das Zervixkarzinom: Epidemiologie, Pathogenese und Stadieneinteilung

Epidemiologie

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war das Zervixkarzinom in Deutschland und vielen anderen Ländern die häufigste Krebstodesursache bei Frauen.¹ Damit hatte es zu diesem Zeitpunkt eine größere Bedeutung als das Mammakarzinom und war – weil es häufig jüngere Frauen und Mütter betraf – als „Waisenmacher“ gefürchtet. Eines seiner berühmtesten Opfer war die sagenumwobene First Lady Argentiniens, Eva Perón, die 1952 mit nur 33 Jahren an dieser Erkrankung verstarb. Heute hat das Zervixkarzinom nur noch in den Entwicklungsländern diese Bedeutung, in Deutschland hat sich die Situation insbesondere in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts verändert.

Weltweit ist das Zervixkarzinom das vierthäufigste Malignom der Frau mit etwa 528 000 Neuerkrankungen im Jahre 2012, wobei rund 85 % der an Zervixkarzinom erkrankten Frauen in Entwicklungsländern leben.² Im Jahr 2012 starben etwa 266 000 Frauen an Zervixkarzinom, wiederum 87 % von ihnen in den Entwicklungsländern. Dort liegt die Sterberate in den Regionen mit der höchsten Prävalenz (Ost-, Mittel- und südlichem Afrika) 18fach höher als in den Ländern mit der weltweit niedrigsten Inzidenz (Australien, westliches Asien) und in den westlichen Ländern.² Nach Daten des Robert Koch-Institutes (RKI) sind in Deutschland 2012 4640 Frauen an Zervixkarzinom erkrankt, entsprechend einer altersstandardisierten Neuerkrankungsrate von 9,3 auf 100 000 Einwohner. Für 2016 wurden vom RKI 4300 Neuerkrankungen in Deutschland prognostiziert.³ Jährlich versterben hierzulande ca. 1600 Frauen an Zervixkarzinom.³ Diese im weltweiten Vergleich sehr niedrigen Zahlen sind der Vorsorge zu verdanken, die ihren Ursprung in dem 1946 von Hans Igel (1918-1912) an der Charité gegründeten, ersten Zytologischen Labor in Deutschland fand.⁴ Seitdem in den 1970er Jahren bei allen Frauen ab dem 20. Lebensjahr eine Vorsorge mit jährlich durchzuführendem PAP-Abstrich zur Früherkennung des Zervixkarzinoms eingeführt wurde, sanken sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsraten der Erkrankung

kontinuierlich.⁵ Dieser Rückgang hat sich jedoch in den letzten Jahren verlangsamt und seit 2003 bleibt er für die meisten Altersstufen fast stabil (Abbildung 1).

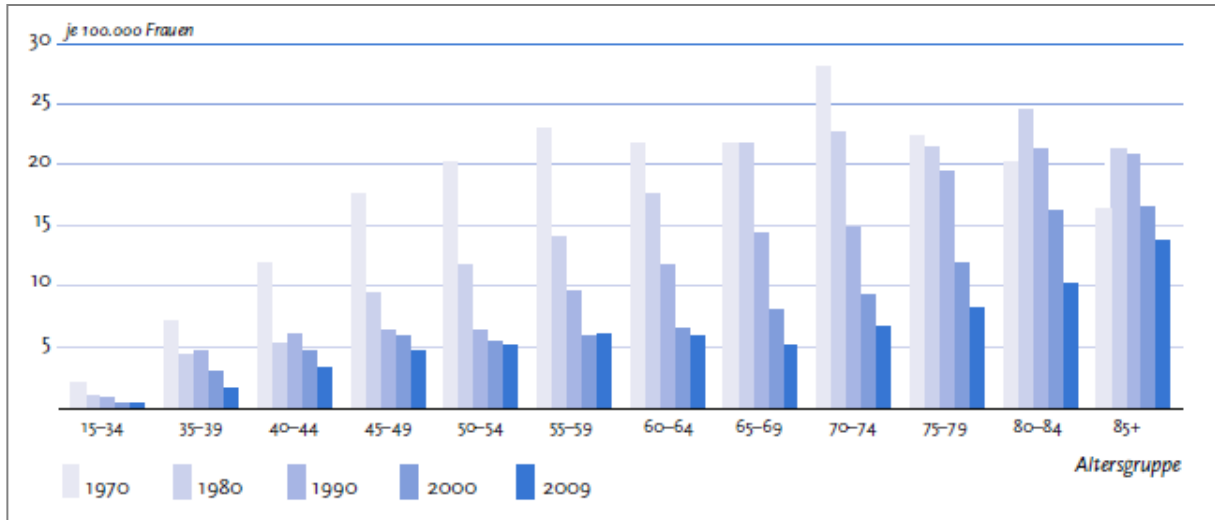


Abbildung 1: Altersspezifische Mortalität an Zervixkarzinom in Deutschland (Quelle: ZfKD, entnommen aus GBE kompakt, 4/2012, 3. Jahrgang, RKI).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom aller Stadien liegt momentan in Deutschland bei 68 %.⁵

Das mittlere Erkrankungsalter des invasiven Zervixkarzinoms ist mit 53 Jahren deutlich niedriger gegenüber allen Krebserkrankungen insgesamt (69 Jahre).⁵ Es liegt dabei fast 20 Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter seiner Vorstufen (34 Jahre),³ deren Inzidenz steigt und die zudem in den letzten Jahren auch immer häufiger bei sehr jungen Frauen (21-30 Jahre) diagnostiziert werden.^{6,7}

Die Vorstufe des Zervixkarzinoms, das In-situ-Karzinom, wird dank der Vorsorgeuntersuchungen in Deutschland etwa zwei- bis dreimal häufiger als das invasive Karzinom diagnostiziert. Heutzutage wird in Deutschland mehr als jedes zweite invasive Zervixkarzinom in einem frühem Stadium (T1) erkannt und behandelt, und das, obwohl die Teilnehmerquote an dem Früherkennungsprogramm der unter 65-jährigen Frauen innerhalb eines dreijährigen Intervalls nur bei 60-80 % liegt (Tabelle 1).⁸

Tabelle 1: Inanspruchnahme der Zervixkarzinom-Früherkennung innerhalb eines 3-jährigen Intervalls (2002-2004) (Quelle: Kerek-Bodden et al. 2009, entnommen aus GBE kompakt, 4/2012, 3.Jahrgang, RKI).

Inanspruchnahme Zervix-Früherkennung	
Altersgruppe	%
20 bis 24 Jahre	79,0
25 bis 29 Jahre	81,1
30 bis 34 Jahre	79,3
35 bis 39 Jahre	76,7
40 bis 44 Jahre	73,5
45 bis 49 Jahre	71,7
50 bis 54 Jahre	69,2
55 bis 59 Jahre	65,7
60 bis 64 Jahre	61,7
65 bis 69 Jahre	54,4
70 bis 74 Jahre	42,2
75 bis 79 Jahre	31,3
ab 80 Jahre	16,3

Pathogenese

Die ursächliche Bedeutung bestimmter Typen der Humanen Papilloma Viren (HPV) an der Entstehung des Zervixkarzinoms war lange Zeit unumstritten und durch viele Studien belegt.⁹⁻¹¹ Prototypen dieser sog. high-risk HPV-Typen sind die 1983 und 1984 von der Arbeitsgruppe um Harald zur Hausen beschriebenen HPV 16 und 18.^{12,13} Daneben existieren zahlreiche weitere Typen (z.B. HPV 31,33,35,39,45,52,56,58,59,66,68), die aufgrund ihrer phylogenetischen Verwandtschaft mit HPV 16 und HPV 18 und der ebenfalls gegebenen Assoziation mit Zervixkarzinomen als high-risk Typen bezeichnet werden. Im Jahr 1999 publizierten Walboomers et al. Daten einer Studie, in der in über 99 % der Zervixkarzinome von 5 Kontinenten DNA von high-risk HPV-Typen nachgewiesen werden

konnte.¹¹ Eine HPV-unabhängige Genese wurde damals nur für sehr seltene morphologische Entitäten, wie z.B. das klarzellige Adenokarzinom angenommen. Laut einer Untersuchung von Munoz et al. waren die high-risk Typen HPV 16 und das damit eng verwandte HPV 31 sowie das HPV 18 und das damit verwandte HPV 45 in ca. 80 % der Zervixkarzinome nachweisbar, HPV 16 allein war mit ca. 50 % aller Zervixkarzinome assoziiert.¹⁴ In einer kürzlich publizierten internationalen Untersuchung zur Häufigkeit verschiedener HPV-Typen in CIN-Läsionen und invasiven Zervixkarzinomen wurde HPV 16 als häufigster HPV-Typ sowohl bei der hochgradigen Dysplasie als auch beim invasiven Karzinom beschrieben, während HPV 18 und 45 mit besonders jungem Alter bei Erkrankung am invasiven Zervixkarzinom assoziiert waren.¹⁵

In der neueren Literatur mehren sich jedoch Hinweise darauf, dass das Dogma „kein Zervixkarzinom ohne HPV“ nicht mehr haltbar ist. In der von Anderson et al. 2016 publizierten Untersuchung lag der Anteil der HPV-negativen CIN III-Läsionen bei 18,7 %, der HPV-negativen Plattenepithelkarzinome bei 7,8 % und der Adenokarzinome bei 35,7 %.¹⁶ Dieses Problem wird auch in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe zur Änderung der Früherkennungsrichtlinie Zervixkarzinom-Screening von 2016 erwähnt.

Nichtsdestotrotz stellt eine persistierende HPV-Infektion für die Entstehung eines Zervixkarzinoms einen wichtigen Risikofaktor dar. Jedoch ist die Entwicklung eines Zervixkarzinoms eine seltene Folge einer verhältnismäßig häufigen HPV-Infektion, deren Häufigkeitsgipfel mit einer ca. 20-prozentigen Prävalenz bei 20-25-jährigen Frauen liegt. Die kumulative Inzidenz bei jungen Frauen, die über einen Zeitraum von mehreren Jahren seit ihrem sexuellen Erstkontakt beobachtet wurden, liegt bei bis zu 50 %. In ca. 80 % der Fälle heilen diese Infektionen jedoch innerhalb von 18 Monaten ab.¹⁷ Bei über 30-jährigen Frauen findet man mit 3-7 % eine deutlich niedrigere Prävalenz.¹⁸

Die Persistenz der HPV-Infektion ist der entscheidende, unabdingbare Schritt für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms.¹⁹ Im Verlauf der Infektion mit high-risk HPV-Typen werden wichtige zelluläre Regulationsproteine (p53, RB) durch virale Onkoproteine (E6, E7)

inaktiviert,²⁰ wodurch der Zellzyklus in den differenzierten, normalerweise nicht mehr teilungsfähigen Zellen wieder initiiert wird. Dabei spielt das E5-Protein eine unterstützende Rolle. Durch diese Störung der Zellzykluskontrolle und Apoptose kommt es zur Anhäufung von Mutationen, die eine maligne Progression vorantreiben.²¹ Dabei kommt es zunächst zur Entstehung von Dysplasien. Bei der Cervicalen Intraepithelialen Neoplasie Grad III (CIN III), ist mit 12-71 % mit einem Übergang in ein invasives Karzinom zu rechnen.²²

Als Kofaktoren für die Akquirierung einer HPV-Infektion, die Virusreplikation und das Risiko der malignen Transformation gelten Multiparität (>5 Geburten), Langzeiteinnahme von Ovulationshemmern (>5 Jahre), Nikotinabusus, ein Lebensalter von über 30 Jahren, Immundefizienz und andere genitale Infektionen (Chlamydien, Herpes).^{23,24} Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass der Einsatz von Intrauterinpessaren das Risiko für die Erkrankung an Zervixkarzinom signifikant senkt.²⁵ Der Mechanismus dafür ist wahrscheinlich die zelluläre Immunstimulation, die durch die Traumatisierung der Zervix bei der Pessareinlage angeregt wird und eine maligne Progression einer HPV-Infektion verhindert.²⁶

Weiterhin existieren genetische Faktoren, die die Interaktion mit dem Immunsystem beeinflussen, wie die HLA-Konstellation²⁷, der Nucleotidpolymorphismus im Bereich des Fas-Promotors²⁸ und der Nucleotidpolymorphismus von p53²⁹.

Durchschnittlich beträgt die Zeit zwischen der Erstinfektion mit high-risk HPV und der Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms 15-20 Jahre; als Minimum werden 8 Jahre angenommen.³⁰

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms erfolgt nach Richtlinien der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) und der TNM-Klassifikation. Die aktuell geltende Klassifikation wurde vor einigen Jahren überarbeitet und gilt ab dem 1. Januar 2010.³¹ Die FIGO-Stadien basieren auf einem klinischen Staging. Die TNM-Stadien stützen sich auf die klinische und/oder pathologische Klassifikation.

Bildgebende Verfahren wie CT, MRT und auch PET-CT zur Bestimmung der Tumorgröße und der lokoregionären Ausbreitung weisen insgesamt keine zufriedenstellenden Ergebnisse auf,³²⁻³⁴ und sind zur Festlegung des Stadiums nicht zwingend vorgeschrieben. Ob das chirurgische Staging mit intraoperativer Lymphknotenentfernung in der pelvinen und ggf. paraaortalen Region sowie Ausschluss der peritonealen Aussaat und Beurteilung der Nachbarorgane Vorteile für die Patientin mit sich bringt, soll in der 2009 initiierten Uterus-11-Studie der AGO beurteilt werden.^{35,36}

1.2 Operative Therapie des Zervixkarzinoms

1.2.1 Radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie bei frühem Zervixkarzinom

Für die Entwicklung der operativen Therapien des Zervixkarzinoms spielen zwei zunächst in Prag, dann in Wien tätige Gynäkologen eine große Rolle: Friedrich Schauta (1849-1919) und sein Schüler Ernst Wertheim (1864-1920). 1898 führte Ernst Wertheim bei einer 39-jährigen an Zervixkarzinom erkrankten fünffachen Mutter die erste radikale abdominale Operation durch, die von nun an als die Wertheim-Operation Berühmtheit erlangen sollte. Acht Stunden nach dem Eingriff verstarb die Patientin jedoch an den Folgen des Blutverlustes. Als Pendant dazu wurde die erste radikale vaginale Totalexstirpation des Uterus 1901 von Friedrich Schauta durchgeführt. Die 43-jährige Patientin und achtfache Mutter überstand den Eingriff ohne größere Komplikationen. Die durch die nachfolgenden Operationen erhobenen Daten zeigten – abgesehen vom Zugangsweg – den wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Techniken: die geringere Rezidivrate des abdominalen Vorgehens mit der zusätzlichen pelvinen Lymphonodektomie bei der Operation nach Wertheim wurde durch eine gegenüber der vaginalen Schauta-Technik höhere Komplikations- und Mortalitätsrate erkaufte.



Abbildung 2: John Quincy Adams: Wertheim bei einer Operation, Ölgemälde von 1907, Institut für Geschichte der Medizin, Universität Wien.

Während zahlreiche namhafte Gynäkologen wie Karl August Schuchardt (1856-1901), Isidor Alfred Amreich (1885-1972) und nicht zuletzt Walter Stöckel (1871-1961) die Operation nach Schauta zunächst weiterentwickelt und modifiziert hatten, wurde sie dennoch wegen ihres verwundbarsten Punktes – der Unmöglichkeit, eine pelvine Lymphonodektomie auf vaginalem Wege durchzuführen – für eine lange Zeit verlassen. Das abdominale Vorgehen dagegen – insbesondere nachdem bessere Daten bezüglich Morbidität und Mortalität aus der Mayo-Clinic durch Joe Meigs (1892-1963) publiziert wurden,³⁷ – etablierte sich für viele Jahre als die Standardoperation des Zervixkarzinoms im Stadium I und II.

Ihre Renaissance erfuhr die Schauta-Technik erst, nachdem zunächst 1987 Daniel Dargent (1937-2005)³⁸ und 1989 Dennis Querleu³⁹ sie mit der endoskopischen Lymphonodektomie auf retro- bzw. transperitonealem Wege kombinierten. Von nun an wurde die Operation zunächst laparoskopisch-vaginal kombiniert als LARVH (laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie) durchgeführt.^{40,41} Im Laufe der Zeit entwickelten sich weitere, schwerpunktmäßig endoskopisch durchgeführte Verfahren, wie z.B. die VARLH (vaginal assistierte radikale laparoskopische Hysterektomie)⁴² oder total laparoskopische radikale Hysterektomie-Techniken⁴³ einschließlich der Roboter-unterstützten radikalen Hysterektomie⁴⁴.

1.2.2 Radikale Vaginale Trachelektomie (RVT) als fertilitätserhaltende Therapiestrategie bei frühem Zervixkarzinom

Im seinem „Lehrbuch der gesamten Gynäkologie“ schrieb Friedrich Schauta 1896, dass „die Therapie des Carcinoms der Gebärmutter in möglichst frühzeitiger und radikaler Entfernung des gesamten Uterus und der Adnexen zu bestehen haben wird“. Lange Zeit war das Zervixkarzinom mit dem Verlust des Organs und damit der Fertilität verbunden. Und wieder einmal war es Daniel Dargent, der 1994 die Technik der Radikalen Vaginalen Trachelektomie beschrieb, die als Modifikation der Schauta-Stöckel-Technik zwar eine radikale Entfernung des größten Teils des Zervix und der Parametrien gewährleistete, aber die Erhaltung des Corpus uteri als krankheitsdistinktes Organ ermöglichte.⁴⁵ Da in den letzten Jahrzehnten das Alter der Erstgebärenden in Deutschland sowie in vielen westlichen Ländern kontinuierlich angestiegen ist und gleichzeitig immer mehr Frauen mit Zervixkarzinom unter 40 Jahren diagnostiziert wurden, war gerade für diese Patientinnen eine fertilitätserhaltende Operation eine große Chance.⁴⁶ Für die Indikationsstellung mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Tumorstadium pT1a1 L1 bis pT1b1 unter 2 cm Tumorgöße, keine Hämangiosis carcinomatosa, tumorfreie Lymphknoten, tumorfreier Resektionsrand, adäquate Restzervixlänge und vorhandener Kinderwunsch. Nach einer retrospektiven Auswertung ihres Patientinnenkollektivs konnten Sonoda et al. zeigen, dass 48 % der mit Zervixkarzinom diagnostizierten Frauen im reproduktiven Alter die Kriterien für eine uteruserhaltende Operation erfüllt hätten.⁴⁷ Auch wenn sie weltweit nur in wenigen Zentren routinemäßig durchgeführt wurde, setzte sich die Methode im Laufe der Jahre immer mehr durch und fand schließlich Eintritt in die deutsche Leitlinie.

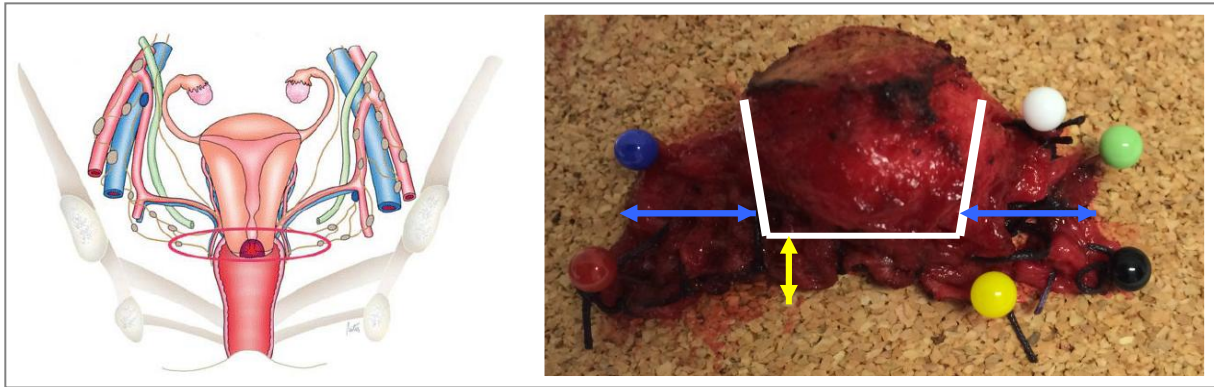


Abbildung 3: Radikale Vaginale Trachelektomie: links schematisches Bild der zu entfernenden anatomischen Strukturen (mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr. A. Schneider, Berlin), rechts Trachelektomie-Präparat: weiß markiert: Zervix uteri, gelber Pfeil: vaginale Absetzungsebene, blaue Pfeile: Parametrien.

Insgesamt kann konstatiert werden, dass die Therapie der an Zervixkarzinom erkrankten Frauen heute nicht mehr methoden- sondern krankheitsbasiert und möglichst unter Berücksichtigung der Individualität der jeweiligen Patientin erfolgt.

Ziel der Arbeit ist die Darstellung eigener Untersuchungen zu den minimal-invasiven Techniken in der operativen Therapie des frühen Zervixkarzinoms und ihre Einbettung in den aktuellen Stand des Wissens sowie in die heutzutage immer mehr geforderten individualisierten Therapiekonzepte unter Berücksichtigung kritischer und offener Fragen als Ausblick in die Zukunft.

2 Ergebnisse ausgewählter Originalarbeiten

2.1 Radikale Hysterektomie und Lymphonodektomie bei frühem Zervixkarzinom – minimal-invasive Zugangswege

Aufgrund der Tatsache, dass das Zervixkarzinom in der Regel erst spät fernmetastasiert, bestimmt die lokoregionäre Ausdehnung der Erkrankung lange Zeit die Prognose. Der Lymphknotenstatus als wichtigster prognostischer Faktor sowie die Tumorgöße und die Infiltration in benachbartes Gewebe werden durch die Bildgebung häufig sehr unzureichend evaluiert.⁴⁸⁻⁵⁰ Da das Zervixkarzinom leitliniengerecht möglichst unimodal behandelt werden soll, ist die Festlegung der endgültigen Therapiemodalität vor der radikalen Uterusentfernung entscheidend, um ggf. auf letztere zu verzichten und die Patientin einer primären Radiochemotherapie zuzuführen. Diese zeichnet sich auch bei frühem Zervixkarzinom durch gleiches rezidivfreies und Gesamtüberleben aus, jedoch weist sie gegenüber einer adjuvanten Radiochemotherapie nach radikaler Operation deutlich weniger Morbidität auf, weshalb in den letzten Jahren nach alternativen, weniger beeinträchtigenden Optionen der adjuvanten Therapie gesucht wird.^{51,52}

Für die Entscheidung, ob eine Patientin durch die alleinige Operation erfolgreich behandelt werden kann, ist das laparoskopische Staging von großem Vorteil.⁵³ Es erlaubt die eindeutige Aussage über den Lymphknotenstatus sowie die Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und wird heute deshalb regelmäßig einer radikalen Hysterektomie vorgeschaltet.

2.1.1 Vaginal-assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie (VALRH) als Weiterentwicklung der laparoskopisch-assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH)

Für Frauen mit einem klinisch frühen Zervixkarzinom, für die das operative Staging unauffällig ausfällt (tumorfremie Lymphknoten, keine peritoneale Aussaat oder Infiltration der Nachbargewebe), ist die radikale Hysterektomie die beste therapeutische Option.

Seit der Renaissance der Schauta-Operation und ihrer Kombination mit der laparoskopischen Technik wurden mehrere Varianten dieses operativen Vorgehens entwickelt. Dabei wird immer versucht, alle anatomischen Strukturen mit einem Risiko eines Tumorbefalls zu entfernen und gleichzeitig die für die Lebensqualität der Patientin wichtigen Gewebe, wie die autonomen Nervenstrukturen des kleinen Beckens, zu schonen. Insgesamt ist dabei weltweit ein Trend zur Verkürzung oder komplettem Verzicht auf die vaginale Phase bei gleichzeitiger Ausdehnung der laparoskopischen Phase der Operation zu verzeichnen. Entsprechend dieser Entwicklung haben wir basierend auf der früher von uns durchgeführten laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH) diese zur vaginal-assistierten radikalen laparoskopischen Hysterektomie (VARLH) modifiziert.

Bei der LARVH umfasste der laparoskopische Teil nur das Spalten des Blasenperitoneums und des Septum supracervicale sowie die Absetzung der Adnexe, die Parametrienresektion einschließlich der Herauspräparation der Ureteren erfolgte dagegen von vaginal. Bei der VARLH dagegen wird bei der vaginalen Phase lediglich eine an die Tumorgöße adaptierte und den Tumor komplett bedeckende Scheidenmanschette kreiert, der Douglas und das Spatium vesicocervicale eröffnet und Fäden für den Verschluss der Vagina nach Bergung des Uterus am Ende der Operation vorgelegt. Dagegen erfolgt die eigentliche Uterusentfernung mit der Resektion eines nach Tumorgöße gewählten Parametrienanteils mit all seinen Schritten (Absetzen der uterinen Gefäße, des Blasenpfeilers nach Freipräparation des Ureters, des Rektumpfeilers und des Lig. cardinale) per Laparoskopie.

Beide Techniken scheinen die gleichen onkologischen Ergebnisse zu liefern, jedoch bei höherer Komplikationsrate (insbesondere der urologischen Komplikationen) bei der LARVH.

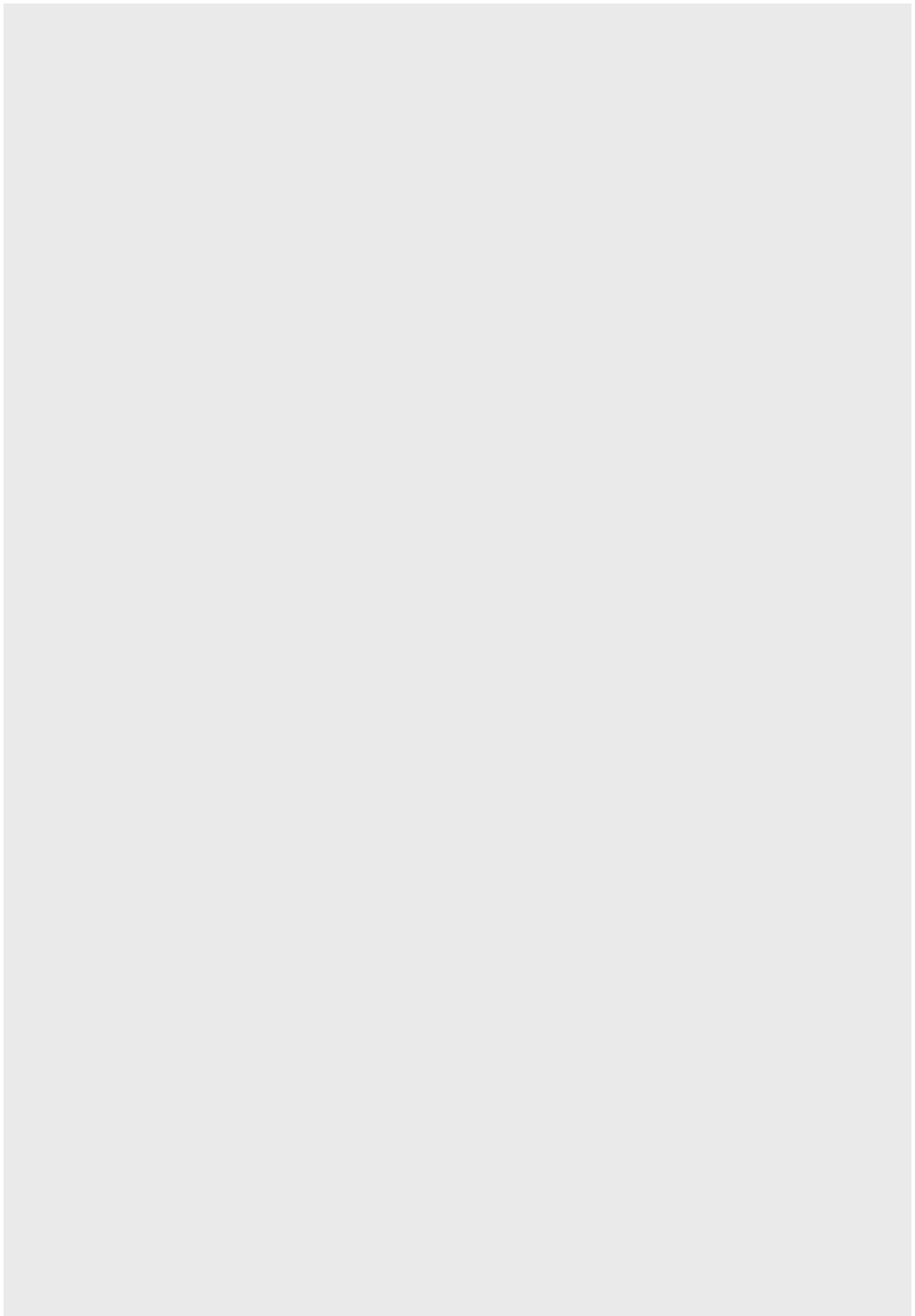
Ein Vorteil der vaginalen Phase bei der VARLH gegenüber den rein laparoskopischen Verfahren, die in der Literatur zahlreich beschrieben wurden, liegt in der Umschneidung und dem Verschluss der Scheidenmanschette, die einerseits vor Tumorkontamination schützen soll und andererseits auf ganz einfache Weise unter Sicht die klare Bestimmung der Resektionsgrenzen mit entsprechendem Sicherheitsabstand nach vaginal ermöglicht.

Aus eigener Erfahrung kann außerdem gesagt werden, dass die Technik der VARLH deutlich einfacher und damit schneller zu erlernen ist als die der LARVH, deren vaginale Phase in ihrem Schwierigkeitsgrad der Technik der klassischen Schauta-Operation gleicht.

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. JSLS. 2011; 15(4):451-9.

<https://doi.org/10.4293/108680811X13176785203879>.

Lanowska M, Brink-Spalink V, Mangler M, Grittner U, von Tucher E, Schneider A, Köhler C. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) versus laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) in the treatment of cervical cancer: surgical results and oncologic outcome. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289(6):1293-300.
<https://doi.org/10.1007/s00404-013-3121-4>.



2.1.2 Vaginale Roboter-assistierte radikale Hysterektomie (VRARH) als Variante der Roboter-assistierten radikalen Hysterektomie (RRH)

Nachdem die Roboterchirurgie mit dem DaVinci Surgical System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, California, USA) vor allem in der Urologie und Herzchirurgie erfolgreich eingeführt wurde, hat im Jahr 2005 die Food and Drug Administration (FDA) auch die Zulassung für die gynäkologische Chirurgie erteilt.

In dieser prospektiven Studie wurde die vaginale Roboter-assistierte radikale Hysterektomie (VRARH) als eine an die Verwendung des Operationsroboters angepasste Variante der VALRH hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und der operativen Ergebnisse bei Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IB1 evaluiert. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie waren vielversprechend. Trotzdem bedarf es einer weiteren Evaluierung beider Techniken durch randomisierte Studien, die die VARLH und die VRARH prospektiv miteinander vergleichen. Aus der vorliegenden Datenlage kann ein Vorteil der Roboter-assistierten Technik der radikalen Hysterektomie gegenüber den offenen Verfahren vermutet werden, verglichen mit den laparoskopischen Verfahren ist die Datenlage allerdings nicht eindeutig und der Vorteil der Robotertechnik, wenn er überhaupt existiert, dürfte sehr gering ausfallen.

Oleszczuk A, Köhler C, Paulick J, Schneider A, **Lanowska M**. Vaginal robot-assisted radical hysterectomy (VRARH) after laparoscopic staging: feasibility and operative results. *Int J Med Robot.* 2009; 5(1):38-44.

<https://doi.org/10.1002/rcs.229>.



2.1.3 Laparoskopische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bei Zervixkarzinom und anderen gynäkologischen Malignomen – Einfluss der Aufarbeitung durch den Pathologen auf die Lymphknotenanzahl

Die radikale systematische Lymphonodektomie, wie sie in der Leitlinie für die primäre Therapie des Zervixkarzinoms empfohlen wird, hat die weitestgehende Entfernung der Lymphknoten entlang der Gefäßbahnen des entsprechenden Lymphabflußgebiets zum Ziel und dient dabei sowohl der Diagnostik als auch der Therapie. Die geforderte Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten beträgt mindestens 15-20 Lymphknoten pelvin und 8-10 Lymphknoten paraaortal, allerdings ohne dass es sich um validierte Zahlen aus Studien handelt.⁵⁴ Die Anzahl der entfernten Lymphknoten ist neben der operativen Fähigkeiten des Chirurgen von der individuellen Anatomie der Patientin und nicht zuletzt von der Versiertheit des die Präparate aufarbeitenden Pathologen abhängig. In dieser Arbeit untersuchten wir den Einfluss der individuell zwischen zwei pathologischen Instituten variierenden durchschnittlichen Lymphknotenanzahl nach operativem Lymphknotenstaging durch dieselben Gynäkologen bei 632 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen, von denen sich bei den meisten (75 %) um Zervixkarzinome handelte. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass sich die durchschnittlichen Lymphknotenanzahlen zwischen den zwei pathologischen Instituten signifikant unterschieden und zudem bei einer hohen Zahl von Lymphonodektomien (15 bis 35 %) der onkologische Standard von 15 pelvinen und 10 paraaortalen Lymphknoten nicht erreicht wurde.

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. *Oncology*. 2010; 79(3-4):161-7.

<https://doi.org/10.1159/000322158>.

2.2 Radikale Vaginale Trachelektomie als fertilitätserhaltende operative Therapie bei frühem Zervixkarzinom und Kinderwunsch

Für die Fertilitätserhaltung bei frühem Zervixkarzinom unter 2 cm und Kinderwunsch stellt die Methode der Radikalen Vaginalen Trachelektomie (RVT) derzeit den Goldstandard dar. Die Erfahrung mit anderen existierenden operativen Techniken der Fertilitätserhaltung, wie der Abdominalen Radikalen Trachelektomie (ART) und der roboter-assistierten Trachelektomie ist im Vergleich zur RVT gering.

Die Technik der RVT ist standardisiert und besteht aus drei Schritten: der laparoskopischen Lymphonodektomie, bei der die endgültige Indikation für die Trachelektomie über die Tumorfreiheit der entfernten pelvinen Lymphknoten bestätigt wird, der subtotalen radikalen vaginalen Resektion der Zervix in Anlehnung an die Schauta-Stöckel-Operation und einer Kontrolllaparoskopie. Der wesentliche Unterschied zu der in einigen Ländern für diese Indikation als operative Therapie eingesetzten subtotalen Zervixamputation besteht in der Resektion des zervixnahen Anteils des Parametriums. Der onkologisch gleiche Stellenwert der RVT im Vergleich zur radikalen Hysterektomie bei Patientinnen mit identischer Tumorkonstellation und ohne Kinderwunsch ist durch viele Untersuchungen erwiesen, auch wenn die Zahl der insgesamt weltweit dieser Operation unterzogenen Patientinnen unvergleichbar geringer ist als die der Patientinnen nach radikaler Hysterektomie.

In unseren Untersuchungen zur RVT verfolgten wir unser Patientinnenkollektiv, welches über die vielen Jahre unserer Erfahrung mit dieser operativen Technik entstanden ist, um weitere Erkenntnisse über das onkologische Outcome der Methode und ihre Morbidität zu erlangen. Dem Impuls aus anderen Ländern folgend, welche keine Trachelektomie, sondern eine subtotale Zervixamputation durchführen, gingen wir gleichzeitig der Frage nach, ob die RVT möglicherweise doch eine Übertherapie darstellt, zumindest bei einem bestimmten Subkollektiv.

Nicht zuletzt interessierte uns die Frage, ob – in Anbetracht der in den westlichen Ländern zunehmend zu beobachtenden Verschiebung der Realisierung des Kinderwunsches ins

höhere Alter – es Optionen gibt, Patientinnen mit Tumoren über 2 cm im Durchmesser ebenfalls fertilitätserhaltende Therapieoptionen anbieten zu können.

2.2.1 Onkologisches Outcome – ist die RVT der radikalen Hysterektomie gleichwertig?

Im Jahr 1995 wurde von der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) die Uterus-6-Studie initiiert, in der die onkologische Sicherheit der RVT bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom unter 2 cm im Durchmesser evaluiert wurde, mit dem Ergebnis, dass diese Operationsmethode aus onkologischer Sicht gegenüber der radikalen Hysterektomie als gleichwertig angesehen werden kann.⁵⁵ Seit der Publikation der Ergebnisse der Uterus-6-Studie im Jahre 2006 wuchs das Kollektiv an Patientinnen stark an, so dass jetzt eine Auswertung von 225 Patientinnen, die sich in den Jahren 1995 bis 2010 einer RVT unterzogen haben, möglich war. Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 94,4 %, das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 97,4 % und erreichte damit dieselbe onkologische Sicherheit wie die radikale Hysterektomie bei akzeptabler perioperativer und Langzeitkomplikationsrate (2,8 % und 7,5 %).

In demselben Kollektiv untersuchten wir zusätzlich die Fertilitätsdaten, die ebenfalls sehr vielversprechende Ergebnisse zeigten, jedoch nicht Gegenstand dieser onkologisch ausgerichteten Publikation waren.

Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Köhler C, Speiser D. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21(8):1458-64.

<https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182216aa7>.

2.2.2 Stellenwert der Parametrienentfernung bei der RVT – ist eine Reduzierung der Radikalität möglich?

Die RVT wurde als Option für Frauen mit frühem Zervixkarzinom und Kinderwunsch entwickelt, um ihnen durch den Erhalt des Uterus die Möglichkeit zu geben, möglichst gesunde Kinder zur Welt zu bringen und dies bei gegebener hoher onkologischer Sicherheit. Jedoch ist seit langem bekannt, dass die Methode langfristig eine hohe Rate an Frühgeburten erzeugt. Der Eingriff hat erhebliche Auswirkungen auf den Halteapparat der Gebärmutter, der für den Erhalt der Schwangerschaft bis zum Termin von hoher Bedeutung ist. Ursächlich ist dabei die extreme Verkürzung der Zervix mit teilweiser Entfernung der Parametrien.

Daher stellt sich die Frage, ob eine Reduzierung der Radikalität des operativen Vorgehens vertretbar wäre – zumindest für ein Subkollektiv von Patientinnen. Die Rationale für die Entfernung der Parametrien im Rahmen der operativen Therapie des Zervixkarzinoms ist in der möglichen Infiltration derselben durch das Zervixkarzinom begründet. Diese Rationale haben wir für Patientinnen nach Trachelektomie histologisch aufgearbeitet und versucht, eine Hypothese aufzustellen, für welche Patientinnen die Parametrektomie tatsächlich unabdingbar notwendig ist.

Dazu wurden anhand der Operationspräparate von über 100 Patientinnen nach RVT die entfernten Parametrien auf die Anwesenheit von Lymphknoten untersucht. Bei nachgewiesenen Lymphknoten versuchten wir zu eruieren, durch welche Parameter sich diese Patientinnen von den Frauen unterschieden, die keinen Nachweis von Lymphknoten im Parametrium aufwiesen. Da das Zervixkarzinom primär lymphogen metastasiert, ist die Rationale für die Entfernung der Parametrien das dortige Vorhandensein von kleinen Lymphknoten, die gegebenenfalls Metastasen aufweisen könnten.

In unserem Kollektiv fanden wir lediglich in 7 % der Fälle Lymphknoten im Parametrium, wobei die Hälfte bereits in der routinemäßigen Aufarbeitung gefunden worden war und die andere Hälfte erst durch die nachgeschaltete Dünnschichttechnik nachgewiesen werden konnte. In einem der gefundenen Lymphknoten fand sich eine Metastase. Das Vorhandensein

der Lymphknoten korrelierte signifikant mit der Parametriumdicke. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen im Parametrium bei Patientinnen mit Zervixkarzinomen unter 2 cm unter 1 % liegt. Da die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Lymphknoten mit der Dicke des Parametrium positiv korreliert, wäre es optimal, eine Methode zu entwickeln, die die Stärke des Parametriums präoperativ misst, um so das Patientinnenkollektiv zu bestimmen, welches von einer Parametrektomie und damit der RVT tatsächlich profitieren würde.

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 trachelectomy (RVT) specimen. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(2):298-30.

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.01.011>.

2.2.3 Zytologische Nachsorge der Restzervix nach RVT als Herausforderung für den Kliniker und den Pathologen

Die Entfernung von mindestens Dreiviertel der Zervix uteri zusammen mit dem umliegenden Gewebe und einer Scheidenmanschette sowie die Fixierung der verbleibenden Zervix an die Scheide beeinflussen die lokalen Verhältnisse erheblich. Es resultiert eine veränderte Anatomie mit z.T. stark zu einer Seite verzogenem Zervikalkanal sowie einer Zervixstenose oder –substenose und den damit verbundenen Schwierigkeiten bei der Kolposkopie und der Abstrichentnahme. Die zytologischen Präparate weisen eine veränderte Zellzusammensetzung sowie häufig Zeichen einer Entzündung und Regeneration auf, sie sind schwierig zu beurteilen und in die übliche Nomenklatur einzuordnen.

In dieser Arbeit wurden 361 zytologische Abstriche von 104 Patientinnen nach RVT durch zwei erfahrene Zytologen unabhängig voneinander begutachtet und mit zytologischen Abstrichen von Patientinnen nach Konisation und aus einem Screening-Kollektiv verglichen. Es wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen sowie die Unterschiede der zytologischen Einstufung der Abstriche durch die beiden Zytologen verglichen. Endozervikale und Metaplasiezellen wurden signifikant seltener in Abstrichen nach RVT gefunden als in den beiden Kontrollgruppen. Pathologische zytologische Befunde wurden in 7,2 % bzw. 6,4 % der Abstriche durch die beiden Zytologen unabhängig voneinander erhoben, nach histologischer Abklärung fand sich in ca. einem Drittel dieser Fälle eine Dysplasie oder ein Rezidiv. Dies bedeutet eine hohe Rate an falsch positiven Befunden und damit leider unnötigen invasiven Interventionen, da eine auffällige Zytologie nach Zervixkarzinom in der Anamnese der Patientin in der Regel zeitnah histologisch abgeklärt wird. Positiv anzumerken bleibt die Tatsache, dass es eine gute Korrelation der Befunde zwischen den beiden Zytologen gab und kein lokales Zervixkarzinomrezidiv nach RVT in unserem Kollektiv klinisch auffiel, ohne vorher in der Zytologie erkannt worden zu sein. Ein erhebliches Verbesserungspotential sehen wir derzeit in einer speziellen Weiterbildung von Zytologen, die Zervixabstriche nach RVT beurteilen sowie in einer engeren Kooperation zwischen Zytologen und Klinikern im Nachsorgemanagement.

Lanowska M, Mangler M, Grittner U, Akbar GR, Speiser D, von Tucher E, Köhler C, Schneider A, Kühn W. Isthmic-vaginal smear cytology in the follow-up after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: is it safe? *Cancer Cytopathol.* 2014; 122(5):349-58.

<https://doi.org/10.1002/cncy.21402>.

2.2.4 Multimodales Therapiekonzept bei Zervixkarzinom über 2 cm im Durchmesser – kann hier der Kinderwunsch noch verwirklicht werden?

Für Frauen mit einem Zervixkarzinom über 2 cm im Durchmesser und Kinderwunsch gibt es derzeit keine onkologisch sichere therapeutische Option. Da aber die Mutterschaft für viele Frauen einen essentiellen, unabdingbaren Punkt in ihrem Leben darstellt, sind wir immer wieder mit Situationen konfrontiert, in denen Patientinnen eine Therapie, die auf eine Uterusentfernung oder Zerstörung seiner reproduktiven Funktion abzielt, entschieden ablehnen und sich lieber keiner Therapie als einer Hysterektomie unterziehen. In Anlehnung an neoadjuvante Therapiekonzepte bei anderen Tumorerkrankungen wurde das dreistufige Konzept, bestehend aus laparoskopischer Lymphonodektomie und bei Tumorfreiheit der Lymphknoten neoadjuvanter Chemotherapie mit Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin und bei gutem Ansprechen anschließender RVT, entwickelt.

In der vorliegenden Arbeit analysierten wir 20 Patientinnen, die in dieser Weise behandelt wurden, zwei von ihnen allerdings mit der postoperativen Empfehlung einer adjuvanten Radiochemotherapie aufgrund von unzureichendem Ansprechen auf die vorangeschaltete systemische Therapie. Es wurde ein Rezidiv beobachtet. Wir beobachteten sieben Schwangerschaften bei fünf Frauen und bis zum Zeitpunkt der Publikation wurden vier Kinder geboren, zwei davon als Frühgeburten zwischen der 30. und der 34. Schwangerschaftswoche. Obwohl die Methode keine durch Studien untermauerte onkologische Sicherheit bietet, könnte sie als therapeutische Option für die o.g. Indikation nach entsprechender Aufklärung der Patientin als individualisierte Therapie – optimalerweise im Rahmen einer prospektiven Studie - in Frage kommen.

Lanowska M, Mangler M, Speiser D, Bockholdt C, Schneider A, Köhler C, Vasiljeva J, Al-Hakeem M, Vercellino GF. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic,

fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(3):586-93.

<https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000080>.

3 Diskussion

3.1 Minimal-invasive Operationsmethoden in der Gynäkologie heute – gynäkologische Chirurgie im Wandel

Minimal-invasive Operationstechniken – an deren Nutzen zum Zeitpunkt des ersten Einsatzes der Laparoskopie nur wenige ernsthaft glaubten – haben in den letzten 40 Jahren einen revolutionären Wandel in der operativen Gynäkologie bewirkt und entwickeln sich seitdem kontinuierlich weiter. Nachdem die Pioniere der gynäkologischen Endoskopie, wie Hans Frangenheim, Hans-Joachim Lindemann und Kurt Semm, um das Jahr 1980 herum mit der Durchführung von zunächst ganz banalen Operationen begannen, sind heute zahlreiche, darunter auch hoch komplexe gynäkologische Eingriffe minimal-invasiv durchführbar und werden von den Patientinnen hervorragend angenommen.

In den letzten Jahren wurde in vielen Studien gezeigt, dass die endoskopischen Verfahren im Vergleich zum offenen Zugangsweg – auch bei der operativen Therapie von gynäkologischen Malignomen - mit einem geringeren Blutverlust und geringeren perioperativen Komplikationsraten sowie einer kürzeren stationären Liegedauer und rascheren Rekonvaleszenz der Patientinnen assoziiert sind, wobei das onkologische Outcome dem offenen Vorgehen gleichwertig ist.⁵⁶⁻⁶⁰ Auch in unseren Untersuchungen zum Einsatz einer Modifikation der laparoskopischen radikalen Hysterektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom kamen wir zu diesen Ergebnissen. Doch auch wenn die laparoskopischen Eingriffe in vielen spezialisierten Zentren heute als Goldstandard gelten, setzen sie sich vielerorts nur langsam oder gar nicht durch. So wurden gut 15 Jahre nach der Durchführung der ersten laparoskopischen Hysterektomie durch Harry Reich und seine Mitarbeiter 1988 nur knapp 12 % der Hysterektomien in den USA laparoskopisch und über 65 % abdominal durchgeführt.⁶¹ In Deutschland wurden in den Jahren 2005-2006 etwa 55 % der Hysterektomien aus gutartiger Indikation vaginal und etwa 30 % abdominal durchgeführt, bei malignen Erkrankungen lag der Anteil der abdominalen Hysterektomien bei fast 90 %.^{62,63} Als mögliche Gründe für diese Tatsache werden häufig der mangelnde Zugang zur

Ausbildung und die lange Lernkurve zusammen mit den hohen technischen Anforderungen an den Operateur (z.B. zweidimensionale Sicht, keine taktile Rückkopplung, Umgang mit dem begrenzten Freiheitsgrad der Instrumente) genannt. Die Laparoskopie findet also ihr Limit derzeit nicht so sehr in der Technik, sondern in der Expertise des Operateurs. Gerade in der Karzinomchirurgie bedingt sie eine Lernkurve, die nur zu bewältigen ist, wenn die operative Ausbildung in Zentren mit einer entsprechenden Häufigkeit der Eingriffe stattfindet. Damit ist ein Krankheitsbild in seiner Inzidenz de facto ein limitierender Faktor bei seiner endoskopischen Behandlung.

Als weitere neue Technologie wurde Mitte der 2000er Jahre die Roboter-assistierte Chirurgie in der Gynäkologie eingeführt. Auch hier ist seitdem schon ein großer Teil des gynäkologischen Operationsspektrums Roboter-assistiert durchgeführt worden. Operationen bei gynäkologischen Malignomen, wie die von uns beschriebene Technik der Roboter-assistierten radikalen Hysterektomie bei Zervixkarzinom, wurden ebenso schnell etabliert wie Eingriffe bei benignen Erkrankungen. Dabei konnte zunächst die Durchführbarkeit und Sicherheit der Roboter-assistierten Verfahren von uns und anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden. Darüber hinaus wurden in retrospektiven Studien auch geringere perioperative Komplikationen und raschere Rekonvaleszenz im Vergleich zum abdominalen Vorgehen nachgewiesen.⁶⁴⁻⁶⁷ Die Gleichwertigkeit bezüglich der onkologischen Sicherheit der Roboter-assistierten Verfahren beim Einsatz in der Therapie maligner Erkrankungen scheint auch hier gegeben zu sein, auch wenn für eine definitive Aussage noch Langzeitresultate abgewartet werden müssen.⁶⁸ Der klare Nachweis eines Benefit gegenüber den laparoskopischen Verfahren ist allerdings bei uns wie bei anderen bislang ausgeblieben.⁶⁹⁻⁷⁰ Ein nicht zu unterschätzendes Problem der Durchführung von vergleichenden klinischen Studien könnte jedoch die individuelle Erfahrung des Operateurs mit einer bestimmten Technik darstellen. Dabei scheint ein sehr versierter Laparoskopiker keinen messbaren Vorteil durch die Anwendung des Roboter-Systems zu haben, während konventionell sehr erfahrene Operateure möglicherweise eine kürzere Lernkurve bei Anwendung der Roboter-Technik erreichen als bei gleichwertigen laparoskopischen Eingriffen.^{71,72} Da unsere Klinik

über eine jahrelange laparoskopische Expertise verfügt, könnte dies auch erklären, warum sich in unserem Kollektiv keine klaren Vorteile der Roboter-Technik gegenüber der Laparoskopie abzeichnen.

Daher wäre es denkbar, dass sich in Zukunft gerade in Kliniken mit wenig endoskopischer Erfahrung die Roboter-Technik durchsetzt. Dies wird voraussichtlich aber nur möglich sein, wenn die momentan noch deutlich höheren Kosten der Roboter-assistierten Chirurgie, gesenkt werden können (z.B. durch zunehmende Verbreitung und damit sinkende Verbrauchs- und Anschaffungskosten, Generierung von Konkurrenzprodukten u. ä.).^{73,74}

Der allgemeine, technische Fortschritt hat die Entwicklung in der Medizin immer beeinflusst und wird es auch im Falle der operativen Gynäkologie weiter tun. Minimal-invasive Techniken werden sich auch in Zukunft weiterentwickeln. Besonders bei der Roboter-assistierten Technik sind dabei zahlreiche Innovationsmöglichkeiten denkbar, wie z.B. die Integration von bildgebenden Verfahren direkt in den Operationssitus, standardisierte Teaching-Programme an Simulatoren, Einsatz der modernen Telemedizin und vieles mehr.

Die laparoskopische Operationstechnik scheint im Moment in der gynäkologischen Chirurgie – sowohl benigner als auch maligner Erkrankungen - fest etabliert zu sein und verdrängt bei einigen Eingriffen zunehmend die offene Chirurgie. Klar bleibt jedoch, dass es Indikationen gibt – als klassisches Beispiel sei hier das Tumordebulking beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom genannt - die aus heutiger Sicht immer die Domäne der offenen Chirurgie bleiben werden. Trotzdem ist die Laparoskopie aus der Gynäkologie nicht mehr wegzudenken, aber ob sich die Roboter-assistierten Techniken in gleicher Weise oder sogar gegenüber der Laparoskopie durchsetzen werden, bleibt abzuwarten. Zumindest in Deutschland scheint dabei die Finanzierungsfrage entscheidend zu sein.

3.2 Radikale Hysterektomie: Minimal-invasive Techniken bei frühem Zervixkarzinom – sind Schauta und Wertheim nun überholt?

In Anbetracht des breiten Einzugs der minimal-invasiven Techniken in die operative Therapie des frühen Zervixkarzinoms stellt sich die Frage, ob die klassischen Operationen mit vaginalem Zugangsweg nach Schauta und abdominalem nach Wertheim in Zukunft tatsächlich überholt sein und von der minimal-invasiven Technik abgelöst werden. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob es möglich ist, jede Patientin mit Zervixkarzinom vor der Therapieentscheidung einem laparoskopischen Staging zu unterziehen. Unklar ist auch, ob es für die Patientinnen, die dann – möglichst als unimodale Therapie - radikal hysterektomiert werden, in Zukunft eine weitgehend standardisierte minimal-invasive Technik geben kann, ähnlich der Wertheim-Operation bis zur Geburt der Laparoskopie.

Die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patientinnen mit Zervixkarzinom ist im September 2014 neu überarbeitet worden und empfiehlt den Einsatz einer unimodalen Therapie für das frühe Zervixkarzinom.⁵⁴ Der durch das operative Staging erhobene Lymphknotenstatus wird als zentraler Bestandteil der Therapieentscheidung genannt, wobei sowohl das laparoskopische als auch das offene Staging aufgeführt sind.⁵⁴ Das operative (laparoskopische) Staging erfährt inzwischen hohe Akzeptanz, hat sich aber noch nicht flächendeckend durchgesetzt.^{75,76} Laut einer Umfrage unserer Arbeitsgruppe von 234 Krankenhäusern in Deutschland wird es in 48 % der Kliniken durchgeführt, in rund der Hälfte davon allerdings abdominal.⁷⁶ Für die flächendeckende, qualitativ hochwertige Implementierung des minimal-invasiven Stagings, seine leichte Erlernbarkeit und Vergleichbarkeit in Studien wäre eine weitere Standardisierung des kompletten Verfahrens von der präoperativen Diagnostik, über das operative Setting und die einzelnen Operationsschritte bis zur histologischen Aufarbeitung der Lymphknoten hilfreich.^{77,78} Hier besteht noch Verbesserungspotential, wie wir beispielhaft an unserer Untersuchung der stark variierenden Lymphknotenanzahlen je nach Aufarbeitung sehen konnten. Da das Zervixkarzinom durch die Vorsorge und Therapie der Vorstufen in Deutschland eine relative niedrige Inzidenz hat, wäre eine Therapie in Zentren, möglichst mit einer kompletten

interdisziplinären Infrastruktur, sinnvoll, nicht zuletzt auch, um über die dann größeren Zahlen in einzelnen Zentren einen entsprechenden Ausbildungsstandard zu gewährleisten.

In dem empfohlenen Behandlungsalgorithmus führt die S3-Leitlinie alle vier Grundtechniken der radikalen Hysterektomie (abdominale, total laparoskopische, laparoskopisch-assistierte radikale vaginale und die roboter-assistierte Hysterektomie) als gleichwertig nebeneinander auf.⁵⁴

Hysterektomien aus maligner Ursache (darunter also auch radikale Hysterektomien) werden meistens aufgrund eines Korpus-, Zervix- oder Ovarialkarzinoms durchgeführt. Wenn alle neu diagnostizierten Karzinome dieser Entitäten zusammenfasst werden (sie also alle zusammen 100 % darstellen), so ist die prozentuale Verteilung unter ihnen in Deutschland so, dass ca. 48 % auf Korpuskarzinome (10.930 Neuerkrankungen 2012), 32 % auf Ovarialkarzinome (7.380 Neuerkrankungen 2012) und 20 % auf Zervixkarzinome (4.640 Neuerkrankungen 2012) entfallen.⁷⁹ Diese Zahlen unterlagen in den letzten Jahren keinen großen Veränderungen. Dabei werden mehr als die Hälfte der Zervixkarzinome und mehr als zwei Drittel der Korpuskarzinome im frühen Stadium (T1) diagnostiziert.⁶² Da auch das Korpuskarzinom in Frühstadium hervorragend für die minimal-invasive Behandlung geeignet ist, darf man davon ausgehen, dass ein großer Teil der Hysterektomien aus maligner Ursache minimal-invasiv durchführbar wäre. Trotzdem erfolgten die Hysterektomien aus maligner Ursache in Deutschland 2005-2006 in fast 90 % der Fälle abdominal.⁶²

Aktuelle Daten zu der Frage, wie viele radikale Hysterektomien bei Zervixkarzinom in Deutschland mit welcher Methode durchgeführt werden, wurden 2013 durch unsere Arbeitsgruppe mittels eines Fragebogens erhoben, der an 688 Kliniken versandt wurde und eine Rücklaufquote von 34 % hatte.⁷⁶ Dabei zeigte sich, dass 71,5 % der Befragten, die klassische Wertheim-Operation durchführen, 13,2 % die Totale Mesometriale Resektion (TMMR), die ebenfalls offen als ultraradikale kompartimentbezogene Operation durchgeführt wird^{80,81} und die minimal-invasiven Methoden nur in 15,5 % der Fälle zum Einsatz kommen (wobei 10 % auf totale laparoskopische radikale Hysterektomien entfallen, 4,1 % auf die auch von unserer Gruppe propagierte VARLH oder LARVH und der marginale Rest Roboter-

assistiert durchgeführt wird). In einer ähnlichen Befragung unter den Mitgliedern der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG), die 2007/2008 durchgeführt wurde, waren es immerhin ca. ein Drittel der 64 Befragten (kommend aus Europa, USA/Kanada Japan/Korea und Australien/Neuseeland), die angaben, die radikale Hysterektomie minimal-invasiv vorzunehmen.⁸²

Wie oben bereits erwähnt, werden also in Deutschland ca. zwei Drittel der minimal-invasiv durchgeführten radikalen Hysterektomien total laparoskopisch durchgeführt (TLRH) und nur ca. ein Drittel vaginal laparoskopisch-assistiert (LARVH) oder laparoskopisch vaginal-assistiert (VALRH).⁷⁶ Die letzte Methode (als Modifikation und Optimierung der LARVH) wird von unserer Klinik propagiert und war Gegenstand unserer Untersuchungen. Die Rationale lässt sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

1. Die Resektion der Scheidenmanschette – wie sie auch für die offene Technik von vielen Autoren beschrieben wird⁸³ – ist von vaginal sehr einfach. Sie erlaubt eine genaue Festlegung der vaginalen Resektionsgrenzen in sano, da sie unter Sicht stattfindet. Dies ist bei der totalen laparoskopischen Hysterektomie, bei der die Absetzung des Uterus nicht unter Sicht stattfindet, nicht immer gewährleistet.⁸⁴ Durch diese Technik wird außerdem schon zu Beginn der Operation der Tumor komplett durch die gesunde Scheide bedeckt, so dass keine weitere Kontamination mit Tumorzellen stattfinden kann.
2. Wir verzichten auf den Einsatz eines Manipulators, der bei der TLRH meistens verwendet wird.^{75,84,85} Zwar ist in einer Untersuchung von Rakowski et al. keine pathologische Veränderung insbesondere der Invasionstiefe, Lymphgefäßinvasion und Parametrieninfiltration durch den Einsatz eines Manipulators beschrieben worden,⁸⁶ doch kann eine Zellverschleppung durch Einbringen eines Manipulators in die tumordurchsetzte Zervix und die nachfolgende komplette laparoskopische Absetzung des Uterus unter Einsatz des Manipulators nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

3. Intraoperative urologische Komplikationen sowie urodynamisch verifizierbare postoperative Probleme nach radikaler abdominaler und vaginaler Uterusentfernung sind seit langer Zeit bekannt.⁸⁷⁻⁸⁹ Unsere Untersuchungen liefern Hinweise dafür, dass die verhältnismäßig hohen Raten an urologischen Komplikationen bei der LARVH (3,5 % Blasenverletzungen, 3,5 % Ureterstenose, 1 % Ureter- oder Blasenscheidenfisteln)⁹⁰ durch die VARLH reduziert werden könnten. Auch bei der TLRH werden urologische intra- und postoperative Komplikationen von bis zu 10 % beschrieben.^{91,92} Hwang konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass eine laparoskopisch durchgeführte radikale Hysterektomie und hier insbesondere die Subgruppe der Patientinnen nach LARVH im Vergleich zum abdominalen Vorgehen eine signifikant erhöhte Rate an urologischen Komplikationen zeigt.⁹³
4. Die VARLH zeichnet sich durch eine einfachere Erlernbarkeit aus, da der schwierigste Schritt, nämlich die Absetzung der Parametrien, von laparoskopisch (ähnlich wie auch beim offenen Vorgehen⁸³) als Vergrößerungsansicht unter ständiger Kontrolle des kompletten Beckens stattfindet.

Als Nachteile der laparoskopischen Techniken müssen die längere Operationszeit und die dabei notwendige mehrfache Umlagerung der Patientin sowie der hohe Bedarf an Instrumenten und Verbrauchsmaterialien genannt werden.⁹⁴ Diese Nachteile gelten auch für die Roboter-assistierte Technik, wobei hier zusätzlich noch die sehr hohen Kosten der entsprechenden Materialien genannt werden sollten. Die Rationale dafür, unsere Methode der VARLH dennoch als Roboter-Technik zu implementieren, war neben unserem Interesse an ihrer Durchführbarkeit und ihrer Sicherheit die Annahme, dass diese Technik schneller erlernbar sein könnte, ein präziseres Operieren ermöglicht und in Zukunft eine möglicherweise deutlich bessere Kostenstruktur aufweist.

Insgesamt wird es wahrscheinlich nicht einfach (wenn überhaupt möglich) sein, für eine bestimmte minimal-invasive Technik, sich so durchzusetzen wie die Wertheim-Operation im 20. Jahrhundert. Laut der Umfrage aus unserer Arbeitsgruppe ist in Deutschland sogar in einzelnen Kliniken das Vorgehen nicht einheitlich.⁷⁶

3.3 Radikale Vaginale Trachelektomie: Onkologische Sicherheit und Fertilitätserhalt bei frühem Zervixkarzinom – Benefit und Limitation der Parametrienentfernung

Im Jahr 2012 betrug in Deutschland das Durchschnittsalter aller erstgebärenden Frauen laut des Statistischen Bundesamtes 29 Jahre, wobei Frauen mit einem akademischen Abschluss später ihr erstes Kind bekamen (mit durchschnittlich 31 Jahren) als Nicht-Akademikerinnen (mit durchschnittlich 28 Jahren). Ein weiteres Kind folgt in Deutschland meistens erst nach mehreren Jahren. So war 2012 jedes vierte Zweitgeborene mehr als fünf Jahre jünger als sein älteres Geschwisterkind.⁹⁵ Damit ist das Zervixkarzinom nun immer häufiger ein Karzinom der fertilen Patientin mit Kinderwunsch und wir beobachten den Trend, die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion nicht mehr zugunsten der onkologischen Therapie in den Hintergrund zu stellen. Bereits 2005 konnten Carter et al. in ihren Untersuchungen zeigen, dass der Verlust der Fertilität einen bedeutsamen Stressfaktor für die Patientinnen bedeutet, zu Depressionen und sexuellen Funktionsstörungen führt und deshalb nicht unterschätzt werden darf.⁹⁶ Untersuchungen zu diesen Fragestellungen werden auch aktuell von unserer Arbeitsgruppe bearbeitet. Sie bestätigen diese Ergebnisse und werden demnächst von uns publiziert.

In Deutschland ist die RVT als fertilitätserhaltende operative Technik des frühen Zervixkarzinoms immerhin soweit verbreitet, dass etwa 80 % der Kliniken die dafür in Frage kommenden Patientinnen an ein Zentrum mit entsprechender Expertise verweisen und 17 % diese Operation selbst durchführen.⁷⁶ Andere Zugangswege wie die Abdominale Trachelektomie (ART) spielen in Deutschland momentan keine Rolle. Für kleine Zervixkarzinome von unter 2 cm Durchmesser bei pN0-Situation konnten wir und andere ein krankheitsfreies Überleben von 95 % und Gesamtüberleben 97 % nachweisen, was eine onkologische Gleichwertigkeit der Methode gegenüber der radikalen Hysterektomie bedeutet.⁹⁷⁻⁹⁹ Allerdings ist die Methode mit einem spezifischen Komplikationsspektrum verbunden. Zu den häufigsten Komplikationen zählen, wie wir zeigen konnten, Lymphödem und Sensibilitätsstörungen bei etwa jeder 5. Patientin, die auf die initiale Lymphonodektomie zurückzuführen sind. Zudem bedingen die urologischen Komplikationen, ähnlich denen der

radikalen Hysterektomie¹⁰⁰ sowie die geburtshilflichen Komplikationen, wie die Frühgeburtlichkeit bei extrem verkürzter Zervix,^{97,101} entscheidend die postoperative Morbidität. Diese Komplikationen sind mit der Entfernung des Parametriums im Rahmen der radikalen Chirurgie verbunden. Jedoch wollten 90 % der Frauen mit frühem Zervixkarzinom laut einer Umfrage von Bergmark et al. eine niedrigere Morbiditätsrate nicht mit einer auch nur gering erhöhten onkologischen Sicherheit erkaufen.¹⁰² Die Rationale für die Parametrektomie beim Zervixkarzinom ist der mögliche Befall des Parametriums auch bei Patientinnen mit negativen Lymphknoten,^{103,104} insbesondere wenn weitere Risikofaktoren wie z.B. die tiefe Stromainvasion oder Befall der kleinen Lymphgefäße vorhanden sind.¹⁰⁵ Allerdings konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit niedrig-Risiko Tumoren (Tumoren unter 2 cm im Durchmesser, unter 10 mm Stromainvasion und negativen Lymphknoten) das Risiko für parametranne Infiltration mit 0,4-0,63 % sehr niedrig ist.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Wie wir und andere Arbeitsgruppen zeigen konnten, haben etwa zwei Drittel der Patientinnen, die später eine Trachelektomie erhielten, bereits nach der Konisation keinen Resttumor mehr.^{97,109} Aus diesen Gründen wird zunehmend angenommen, dass die RVT für viele Patientinnen eine Übertherapie bedeutet und keinen onkologischen Benefit besitzt, sondern lediglich zu einer vermehrten Morbidität führt. Mittlerweile sind einige Pilotstudien publiziert worden, die gute onkologische Ergebnisse nach nicht-radikaler Chirurgie bei Niedrig-Risiko-Zervixkarzinom zeigen konnten.¹¹⁰⁻¹¹⁴ In Anbetracht dieser Ergebnisse ist es in Zukunft unsere Aufgabe, durch randomisierte Studien systematisch zu überprüfen, ob Patientinnen mit kleinen Tumoren durch eine Konisation oder einfache Trachelektomie ohne Parametrienentfernung onkologisch genauso effektiv behandelt werden könnten.¹¹⁵ Diesbezüglich wurde von unserem Zentrum eine randomisierte Studie initiiert, die diese beiden Optionen miteinander vergleicht (SIMRA-Studie). Weltweit gibt es im Moment drei weitere Studien, die radikale Chirurgie mit nicht radikalem Vorgehen bei frühem Zervixkarzinom vergleichen: Die SHAPE-Studie, die als randomisierte Studie die einfache Hysterektomie oder Konisation mit der radikalen Hysterektomie vergleicht,¹¹⁶ die ConCerv-Studie, eine internationale, multizentrische Kohortenstudie, die die onkologische Sicherheit

und Anwendbarkeit der einfachen Hysterektomie oder Konisation bei frühem (niedrig-Risiko) Zervixkarzinom untersucht¹¹⁷ sowie die GOG278-Studie, die als große Kohortenstudie primär die Morbidität nach nicht-radikalen chirurgischen Verfahren bei frühem Zervixkarzinom untersucht.¹¹⁸ Von diesen Studien darf man sich Aussagen zu der Fragestellung erhoffen, ob die Indikation zur radikalen chirurgischen Therapie bei frühem Zervixkarzinom zugunsten einfacher Verfahren, wie Konisation (im Falle von Kinderwunsch) oder einfacher Hysterektomie, bei gleichem onkologischen Outcome und eventuell geringerer Morbidität eingeschränkt werden darf.

In der Vergangenheit haben systematische Studien am entfernten Parametrium vier Arten des parametranen Befalls beim Zervixkarzinom beschrieben: den kontinuierlichen und den diskontinuierlichen, den Befall der parametranen Lymphgefäße und der parametranen Lymphknoten.¹¹⁹ Während in Uterus-Präparaten nach radikaler Hysterektomie bei Tumorstadien FIGO IB1 bis IIA eine Lymphknotenprävalenz von 59-93 % beschrieben wird,^{104,119-121} konnten wir in unserer Untersuchung der Präparate nach Trachelektomie lediglich in 7 % der Fälle Lymphknoten im entfernten Parametrium nachweisen. Bei einer von 112 Patientinnen fand sich hier eine Lymphknotenmetastase (0,9 %). Unsere Ergebnisse korrelieren gut mit den Ergebnissen einer amerikanischen Studie, in der Präparate nach Abdominaler Radikaler Trachelektomie (ART) mit denen nach RVT verglichen wurden.¹²² Bei durchschnittlich mehr als doppelt so großem entfernten Parametrium nach ART fanden sich hier in 57,3 % der Parametrien Lymphknoten, während keine Lymphknoten im Parametrium nach RVT nachgewiesen werden konnten. Nach unseren Untersuchungen scheint die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lymphknoten im Parametrium mit der Parametriendicke zusammenzuhängen. Wenn es durch präoperative bildgebende Verfahren gelingen würde, diese Patientinnen zu identifizieren, könnte daraus die Möglichkeit resultieren, ein Subkollektiv in der Niedrigrisikogruppe zu identifizieren, welches möglicherweise doch von der radikalen Chirurgie profitiert.

3.4 Radikale Vaginale Trachelektomie: Zytologische Nachsorge – was bringt sie?

Kann eine Patientin mit frühem Zervixkarzinom und Kinderwunsch fertilitätserhaltend operiert werden und ihren Kinderwunsch verwirklichen, so bleibt bei abgeschlossener Familienplanung die Frage nach dem weiteren Procedere. Eine routinemäßige sekundäre Hysterektomie wird nicht empfohlen,¹²³ deshalb ist es entscheidend, den Patientinnen eine verlässliche lokale Nachsorge anzubieten. Während die Diagnose der Beckenwandrezidive und (insbesondere nach Adenokarzinomen) der Ovarialmetastasen eine Domäne der klinischen Untersuchung und der Bildgebung bleibt, können zentrale Rezidive bestenfalls sehr frühzeitig über die Kolposkopie, Zytologie und den HPV-Abstrich erkannt werden.¹²⁴ Wie wir und andere Arbeitsgruppen bereits beschrieben haben, sind jedoch die anatomischen Verhältnisse bei nun-mehr fehlender Zervix häufig so verändert, dass die SpekulumEinstellung und Zytologieentnahme technisch sehr schwierig sein können und die kolposkopische Beurteilbarkeit der Zervix eingeschränkt ist.¹²⁴ Hinzu kommt, dass die Rate von Zervixstenosen nach RVT mit etwa 10 % relativ hoch ist,¹²⁵ was sich ebenfalls negativ auf die Qualität der Abstriche sowie die Kolposkopie auswirkt. Auch für den Pathologen stellt die Beurteilung eines Papanicolaou-(Pap)-Abstriches nach RVT eine große Herausforderung dar, wie wir in unserer Untersuchung zeigen konnten. Häufig fällt die Zytologie nicht eindeutig aus, was bei positiver Eigenanamnese der Patientin in einer invasiven Abklärung im Sinne von Biopsien und einer auch nicht immer einfach durchzuführenden Endozervikalkürettage mündet. In unserem Kollektiv waren ca. 7 % der Pap-Abstriche nach RVT als auffällig begutachtet worden, in der Literatur werden Prozentzahlen zwischen 9 % und 28 % beschrieben, wobei die Datenlage insgesamt spärlich ist.^{124,126-130} Der Anteil histologisch bestätigter dysplastischer Veränderungen liegt bei nur etwa einem Viertel oder weniger der durchgeführten Biopsien.

In der Literatur ist beschrieben, dass nach anderen Therapieformen des Zervixkarzinoms, wie der radikalen Uterusentfernung oder Radiochemotherapie das Lokalrezidiv häufiger über die Symptome der Patientin oder die gynäkologische Untersuchung als über die Zytologie diagnostiziert wird.^{131,132} Jedoch treten nach fertilitätserhaltender Therapie die lokalen

Rezidive häufig zunächst als dysplastische Veränderung auf, wie wir und andere Arbeitsgruppen zeigen konnten.¹²⁷ Das Ziel der Nachsorge soll sein, diese frühzeitig zu erkennen, da die Patientinnen dann optimal behandelt werden können. Trotz seiner hohen Rate an falsch-positiven Befunden ist der Pap-Abstrich nach RVT weltweit immer noch ein fester Bestandteil der Nachsorge, zusammen mit dem HPV-Abstrich und der Kolposkopie.^{123-125,133,134} Obwohl aus der Literatur Studien bekannt sind, die ein hohes Maß an Angst bei Patientinnen mit anamnestisch bekannter Dysplasie und im Verlauf auffälliger Zytologie belegen, ist der Pap-Abstrich in der Nachsorge nach RVT aus Mangel an einem verlässlicherem Tool aus unserer Sicht weiter unverzichtbar.¹³⁵ Dieser soll stets mit einer kolposkopischen Untersuchung und den HPV-Abstrich kombiniert werden. Eine routinemäßige Re-Evaluation auffälliger Abstriche nach RVT durch ein Gremium aus Klinikern und Pathologen vor der Übermittlung des zytologischen Ergebnisses an die Patientin und eventueller invasiver Abklärung des Befundes sollte immer erwogen werden.

3.5 Radikale Vaginale Trachelektomie: Fertilitätserhalt bei Zervixkarzinom über 2 cm – gibt es eine Balance zwischen onkologischer Sicherheit und erfülltem Kinderwunsch?

So wie es aktuell Anstrengungen gibt, die Indikationen zur Radikalen Vaginalen Trachelektomie bei kleinen Niedrig-Risiko-Tumoren einzuschränken, so gibt es auf der anderen Seite auch den Drang, die Indikationen für Fertilitätserhalt bei größeren Tumoren zu erweitern. Doch während sich die RVT durch eine sehr niedrige Rezidivrate von etwa 5 % und eine hohe Schwangerschaftsrate von 63 % bei strenger Indikation für Tumoren unter 2 cm auszeichnet,^{136,137} steigt die Rezidivrate bei der Anwendung der Methode für Tumoren über 2 cm auf etwa 17 % an^{137,138} und ist damit keine akzeptable Therapieoption. Für größere Tumoren wurde in der Vergangenheit vor allem die Abdominale Radikale Trachelektomie (ART) als vielversprechend beschrieben, einmal weil sie einfacher zu erlernen ist und auch weil sie die Möglichkeit der Entfernung eines größeren Parametrienanteils bietet, was bei größeren Tumoren ein besseres onkologisches Outcome

bedeuten könnte.¹³⁹ Für die ART wurde in einem im Jahre 2016 publiziertem Review eine mittlere Rezidivrate von 7 % bei Tumoren zwischen 2 und 4 cm Durchmesser beschrieben.¹³⁷ Allerdings variieren die Rezidivraten in den einzelnen Studien sehr stark (zwischen 0 % und 38 %)^{138,140,141} bei gleichzeitig niedrigeren Schwangerschaftsraten nach ART gegenüber der RVT (49 %),^{137,139} die auf die Radikalität des Vorgehens und das häufige intraoperative Absetzen der A. uterina zurückzuführen sein könnten.¹³⁷ Eine andere denkbare Option bei Tumoren über 2 cm ist die neoadjuvante Chemotherapie vor geplanter chirurgischer Lokalsanierung. Erstmalig wurde diese Option von Maneo et al. angewendet, wobei nach neoadjuvanter Chemotherapie mit Paclitaxel, Cisplatin und Ifosfamid eine Konisation erfolgte.¹⁴² Marie Plante beschrieb im Jahre 2006 drei Fälle einer RVT nach drei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie mit Paclitaxel, Cisplatin und Ifosfamid.¹⁴³ Die erste Schwangerschaft nach diesem Behandlungsprotokoll bei einer Patientin mit Zervixkarzinom von 4 cm Durchmesser wurde von uns 2011 beschrieben.¹⁴⁴ Bislang wurden in unserer Arbeitsgruppe mehr als 20 Patientinnen nach diesem Protokoll behandelt. In einem aktuellen Review, in dem über insgesamt 99 Patientinnen nach neoadjuvanter Chemotherapie und uterus-sparender chirurgischer Intervention berichtet wird, wird die Rezidivrate mit 6 % angegeben bei einer Schwangerschaftsrate von 69 %, die dabei vergleichbar der RVT ist und deutlich über der Schwangerschaftsrate der ART liegt.¹³⁷

Bei diesem multimodalen Vorgehen stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt die Lymphonodektomie in das Konzept eingefügt werden soll. Unser Konzept sieht die Durchführung der Lymphonodektomie vor der neoadjuvanten Chemotherapie vor und bietet diese nur den nodal-negativen Patientinnen an. Der Lymphknotenstatus ist der wichtigste prognostische Faktor beim Zervixkarzinom und Lymphknotenmetastasen sind bekanntlich mit schlechteren Überlebenszahlen verbunden. Da wir ein fertilitätserhaltendes Konzept nur Frauen mit lokalisierter Erkrankung anbieten, wird das Lymphknotenstaging im Vorfeld durchgeführt und Frauen mit positiven Lymphknoten unmittelbar einer Radiochemotherapie zugeführt. In einer kleinen Studie aus unserer Arbeitsgruppe, in der Patientinnen mit Tumoren über 2 cm zunächst eine Lymphonodektomie erhielten und nur die nodal-negativen

Frauen neoadjuvant behandelt wurden, während die nodal-positiven eine Radiochemotherapie erhielten, wurden Rezidive nur in der nodal-positiven Gruppe beobachtet.¹⁴⁵ Aus der Literatur ist bekannt, dass eine neoadjuvante Chemotherapie noduläre Mikrometastasen eliminieren kann.¹⁴⁶ Doch sind auch Mikrometastasen mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden,¹⁴⁷ weshalb wir diese Patientinnen nicht für die idealen Kandidatinnen für ein fertilitätserhaltendes Vorgehen halten.

Sollte sich das neoadjuvante Konzept durchsetzen, so muss auch geklärt werden, wie radikal das chirurgische Vorgehen erfolgen soll. In unserer Arbeitsgruppe wurde immer ein radikales Vorgehen gewählt, da wir die Patientinnen aufgrund ihrer primären Tumorgroße für ein Hochrisikokollektiv halten. Andere Autoren dagegen ziehen eine einfache Trachelektomie¹¹¹ oder eine Konisation^{142,148} vor. Aus der kanadischen Arbeitsgruppe um Marie Plante kommt der Vorschlag, bei Patientinnen mit einer kompletten Remission oder minimalem Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie auf eine Parametrienentfernung zu verzichten und nur bei schlechterem Ansprechen auf ein radikales Vorgehen zurückzugreifen.¹⁴⁹

So lässt sich für Tumoren über 2 cm im Durchmesser insgesamt feststellen, dass bislang kein Konsens bezüglich eines möglichen Procedere bei Wunsch nach Fertilitätserhaltung existiert und weitere Studien notwendig sind, um ein klares, durch solide Daten untermauertes Konzept den betroffenen Frauen anbieten zu können.

4 Zusammenfassung

Die Behandlung des frühen Zervixkarzinoms ist seit über einem Jahrhundert die Domäne der gynäkologischen Chirurgie. Im Laufe der Jahrzehnte hat sich das Vorgehen zunehmend in Richtung minimal-invasiver Konzepte entwickelt. Daher können wir heute vielerorts den Patientinnen eine im Vergleich zu früher wenig belastende und zeitintensive Therapie mit niedrigerer intraoperativer Komplikationsrate, geringerer Langzeitmorbidität und weniger stigmatisierenden Narben anbieten, die es ihnen in den meisten Fällen erlaubt, schnell zu ihrem Alltag zurückzukehren. Diese operativen Techniken weiter im Sinne einer besseren Ergebnisqualität und einer leichteren Erlernbarkeit zu optimieren, war ein Teil dieser Arbeit.

In Anbetracht des aktuell in unserer Gesellschaft zu verzeichnenden Wandels hin zur späten Mutterschaft besteht ein dringender Bedarf an fertilitätserhaltenden Konzepten für die Therapie des frühen Zervixkarzinoms. Diese ist seit 1994 mit der Radikalen Vaginalen Trachelektomie gegeben. Die vorliegende Arbeit hat zum Gegenstand, das onkologische Outcome, die Morbidität sowie die Sicherheit der Nachsorge dieser Operationsmethode weiter zu evaluieren. Des Weiteren untermauern die Ergebnisse dieser Arbeit, die heute aufkommende Lehrmeinung, dass man prognostisch günstige, frühe Zervixkarzinome chirurgisch weniger radikal und für die Patientin schonender behandeln kann, ohne eine Verschlechterung des onkologischen Outcome riskieren zu müssen. Für Frauen mit Karzinomen über 2 cm im Durchmesser gab es bis vor kurzem noch keine fertilitätserhaltenden Therapieoptionen. Mit den multimodalen Konzepten, die eine neoadjuvante Chemotherapie mit einer anschließenden uterus-schonenden chirurgischen Behandlung verbinden, können heutzutage auch diese Frauen ihren Kinderwunsch prinzipiell verwirklichen, auch wenn hier größere Studien und Langzeitergebnisse zur weiteren Evaluation dringend notwendig sind.

Die moderne Therapie des frühen Zervixkarzinoms erhebt den Anspruch, nicht mehr methoden- sondern krankheitsbasiert unter Berücksichtigung der Individualität der Patientin zu erfolgen. Diese Arbeit versucht, einen Beitrag zur weiteren Entwicklung der aktuell

geforderten, körperlich und seelisch schonenden und im Sinne der speziellen Lebenssituation der Patientin individualisierten Therapiekonzepte zu leisten.

5 Literaturverzeichnis

1. Lindner C, Giesecking F, Niendorf A. Gebärmutterhalskrebs heilen und verhindern. Hamburger Ärzteblatt. 11/2013.
2. International Agency for Research of Cancer. GLOBACON 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2012. Available from: <http://iarc.fr>.
3. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. www.rki.de
4. Blohmer JU, Lau HU. [The beginning of gynecologic cytology for cancer diagnosis in Germany]. Zentralbl Gynakol. 1994;116(6):365-7. German.
5. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert-Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), Berlin 2015.
6. Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Grineisen Y, Kohls A, Guski H, Lichtenegger W. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin, Germany. Acta Cytol. 1999; 43(2):195-200.
7. Schmidt D. Vorsorge beim Zervixkarzinom: Weiterentwicklung mit HPV-Test. Thieme Praxis Report. 2015; 7(17):1-12.
8. Kerek-Bodden H, Altenhofen L, Brenner G et al. Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. Abschlußbericht. Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Hrsg), Berlin.
9. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002; 55(4):244-65.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002; 2(5):342-350.
11. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12-19.

12. Boshart M, Gissmann L, Ilkenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cells derived from cervical cancer. *The EMBO J.* 1984; 3:1151-57.
13. Dürst M, Gissmann L, Ilkenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983; 80:3812-15.
14. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348:518-27.
15. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, Koiss R, O'Leary J, Joura EA, Rosenlund M, Colau B, Schledermann D, Kukk K, Damaskou V, Repanti M, Vladareanu R, Kolomiets L, Savicheva A, Shipitsyna E, Ordi J, Molijn A, Quint W, Raillard A, Rosillon D, De Souza SC, Jenkins D, Holl K; HERACLES/SCALE Study Group. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2013;132(4):854-67.
16. Anderson LA, O'Rourke MA, Wilson R, Jamison J, Gavin AT. Prevalence and type-distribution in cervical cancer and premalignant lesions of the cervix: a population-based study from Northern Ireland. *J Med Virol.* 2016 Jul;88(7):1262-70.
17. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998; 338:423-428.
18. Burk RD, Kelly P, Feldmann J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex Trans Dis.* 1996; 23:333-41.
19. Ho GYF, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:1365-71.

20. Mighty KK, Laimins LA. The role of human papillomaviruses in oncogenesis. *Recent Results Cancer Res.* 2014; 193: 135-48.
21. zur Hausen H. Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1994; 186: 131-56.
22. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol.* 43; 352-62.
23. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case control study. *Lancet* 2002; 359; 1093-101.
24. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89:191-99.
25. Castellsaque X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Bosch FX. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11):1023-31.
26. Petry KU. Loops in the natural history of cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(11): 986.
27. Brady CS, Bartholomew JS, Burt DJ et al. Multiple mechanisms underline HLA dysregulation in cervical cancer. *Tissue Antigens.* 2000; 55: 401-11.
28. Lai HC, Sytwu HK, Sun Ca et al. Single nucleotide polymorphism at Fas promoter is associated with cervical carcinogenesis. *Int J Cancer.* 2003; 103: 221-25.
29. Zehbe I, Voglino G, Wilander E et al. p53 codon 72 polymorphism and various human papillomavirus 16 E6 genotypes are risk factors for cervical cancer development. *Cancer Res.* 2001; 61: 608-11.
30. Hildesheim A, Hadjmichael O, Schwartz P, Wheeler CM, Barnes W, Lowell DM, et al. Risk factors for rapid onset cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 571-77.

31. Horn LC, Schierle K, Schmidt D, Ulrich U, Liebmann A, Wittekind C. Aktuelle TNM/FIGO-Stadieneinteilung für das Zervix- und Endometriumkarzinom sowie maligne Müller-Mischtumoren. *Pathologe*. 2011; 32:239-243.
32. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008; 178(7):855-62.
33. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A; AGO Study Group. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18):2943-51.
34. Van de Lande J, Torrenza B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, Verheijen RH. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007; 106(3):604-13.
35. Köhler C, Mustea A, Marnitz S, Schneider A, Chiantera V, Ulrich U, Scharf JP, Martus P, Vieira MA, Tsunoda A. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(4):503.e1-7.
36. Marnitz S, Martus P, Köhler C, Stromberger C, Asse E, Mallmann P, Schmidberger H, Affonso Júnior RJ, Nunes JS, Sehouli J, Budach V. Role of Surgical Versus Clinical Staging in Chemoradiated FIGO Stage IIB-IVA Cervical Cancer Patients-Acute Toxicity and Treatment Quality of the Uterus-11 Multicenter Phase III Intergroup Trial of the German Radiation Oncology Group and the Gynecologic Cancer Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Feb 1;94(2):243-53.
37. Meigs JV. Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissections; a report of 100 patients operated on five or more years ago. *Am J Obstet Gynecol*. 1951; 62(4):854-70.
38. Dargent D. A new future for Schatua's operation through presurgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1987; 8:292-296.

39. Queleu D. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy. Second World Congress of Gynecologic Endoscopy, Clermont Ferrand 1989.
40. Dargent D, Methevet P. Radical laparoscopic vaginal hysterectomy. *J Gynecol Obstet Biol Rep.* 1992; 21:709-710.
41. Querleu D. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1993; 51:248-254.
42. 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. *JSLs.* 2011;15(4):451-9.
43. Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, Villa A, Corrado G, Villa M, Dell'Anna T, Vitobello D. 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.
44. Cantrell LA, Mendivil A, Gehring 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.
45. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La Trachélectomie Élargie (T.E.) Une alternative à l'hystérectomy radicale dans le traitement des cancers infiltrants développés sur la face externe du col utérin. *Jobgyn.* 1994; 2:285-292.
46. Patel A, Galaal K, Burnley C, Faulkner K, Martin-Hirsch P, Bland MJ, Leeson S, Beer H, Paranjothy S, Sasieni P, Naik R. Cervical cancer incidence in young women: a historical and geographic controlled UK regional population study. *Br J Cancer.* 2012; 106(11):1753-9.
47. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poynor EA, Barakat RR. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol.* 2004; 95(3):534-8.
48. Oellinger JJ, Michniewicz K, Blohmer JU, Hosten N, Siewert C, Lichtenegger W, Felix R. [Cervix carcinoma: staging, therapy, after-care. Experiences with magnetic

- resonance tomography of cervix carcinoma based on recent literature 1993 to 1997]. Zentralbl Gynakol. 1998; 120(8):373-85. German.
49. Liu B, Gao S, Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. Gynecol Obstet Invest. 2017 Feb 10. doi: 10.1159/000456006. [Epub ahead of print].
 50. Oellinger JJ, Blohmer JU, Michniewicz K, Siewert C, Wust P, Gutberlet M, Lichtenegger W, Felix R. Pre-operative staging of cervical cancer: comparison of magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) with histologic results. Zentralbl Gynakol. 2000;122(2):82-91.
 51. Kümmel S, Thomas A, Jeschke S, Hauschild M, Sehouli J, Lichtenegger W, Blohmer JU. Postoperative therapy modalities for cervical carcinoma. Anticancer Res. 2006; 26(2C):1707-13.
 52. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C, Blohmer U, Belau A, Leber H, Hanker LC, Hartmann W, Richter R, Keyver-Paik MD, Oberhoff C, Heinrich G, du Bois A, Olbrich C, Simon E, Friese K, Kimmig R, Boehmer D, Lichtenegger W, Kuemmel S. A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. Ann Oncol. 2012; 23(9):2259-64.
 53. Tsunoda AT, Marnitz S, Soares Nunes J, Mattos de Cunha Andrade CE, Scapulatempo Neto C, Blohmer JU, Herrmann J, Kerr LM, Martus P, Schneider A, Favero G, Köhler C. Incidence of Histologically Proven Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Metastases and Rate of Upstaging in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer: Results of a Prospective Randomized Trial. Oncology. 2017 Feb 1. doi: 10.1159/000453666. [Epub ahead of print].
 54. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

Version 1.0 – September 2014. AWMF-Registriernummer 032/033OL.

55. Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). 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.
56. Malzoni M, Tinelli R, Cosentino F, Perone C, Rasile M, Iuzzolino D, Malzoni C, Reich H. Total laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy with lymphadenectomy for early-stage endometrial cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(1):126-33.
57. Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol.* 2001; 80(2):239-44.
58. 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(3): 289-92.
59. 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.
60. Wang YZ, Deng L, Xu HC, Zhang Y, Liang ZQ. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage cervical cancer. *BMC Cancer.* 2015; 15:928.
61. Wu JM, Wechter ME, Geller EJ, Nguyen TV, Visco AG. Hysterectomy rates in the United States, 2003. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(5):1091-5.
62. Robert Koch-Institut. GBE Kompakt. Hysterektomie. 1/14. 5 Jahrgang.
63. Strang A, Merrill RM, Kuss O. Hysterectomy in Germany: a DRG-based nationwide analysis, 2005-2006. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2011; 108:508-514.
64. Lim PC, Crane JT, English EJ, Farnam RW, Garza DM, Winter ML, Rozeboom JL. Multicenter analysis comparing robotic, open, laparoscopic, and vaginal

- hysterectomies performed by high-volume surgeons for benign indications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133(3):359-64.
65. Sert BM, Boggess JF, Ahmad S, Jackson AL, Stavitzski NM, Dahl AA, Holloway RW. Robot-assisted versus open radical hysterectomy: A multi-institutional experience for early-stage cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(4):513-22.
66. Zanagnolo V, Minig L, Rollo D, Tomaselli T, Aletti G, Bocciolone L, Landoni F, Cardenas Rebollo JM, Maggioni A. Clinical and Oncologic Outcomes of Robotic Versus Abdominal Radical Hysterectomy for Women With Cervical Cancer: Experience at a Referral Cancer Center. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26(3):568-74.
67. Maggioni A, Minig L, Zanagnolo V, Peiretti M, Sanguineti F, Bocciolone L, Colombo N, Landoni F, Roviglione G, Vélez JI. Robotic approach for cervical cancer: comparison with laparotomy: a case control study. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(1):60-4.
68. 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.
69. Park DA, Yun YE, Kim SW, Lee SH. Surgical and clinical safety and effectiveness of robot-assisted laparoscopic hysterectomy compared to conventional laparoscopy and laparotomy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016; pii: S0748-7983(16)30687-4.
70. Tinelli R, Malzoni M, Cosentino F, Perone C, Fusco A, Cicinelli E, Nezhat F. Robotics versus laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(9):2622-8.
71. Ponce J, Barahona M, Pla MJ, Rovira J, Gracia-Tejedor A, Gil-Ibanez B, Gaspar HM, Sabria E, Bartolomé C, Marti L. Robotic Transperitoneal Infrarenal Para-Aortic Lymphadenectomy With Double Docking: Technique, Learning Curve, and Perioperative Outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23(4):622-7.
72. Mäenpää M, Nieminen K, Tomás E, Luukkaala T, Mäenpää JU. Implementing robotic surgery to gynecologic oncology: the first 300 operations performed at a tertiary

- hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94(5):482-8.
73. Pasic RP, Rizzo JA, Fang H, Ross S, Moore M, Gunnarsson C. Comparing robot-assisted with conventional laparoscopic hysterectomy: impact on cost and clinical outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17(6):730-8.
74. Sarlos D, Kots L, Stevanovic N, Schaer G. Robotic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy: outcome and cost analyses of a matched case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 150(1):92-6.
75. Taran FA, Abele H, Krämer B, Wallwiener D, Brucker S. Operative Therapie des Zervixkarzinoms. *Onkologe.* 2016; 22:756-762.
76. Mangler M, Zech N, Schneider A, Köhler C, Marnitz S. Aspects of Therapy for Cervical Cancer in Germany 2012 – Results from a Survey of German Gynaecological Hospitals. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013; 73(3): 227–238.
77. Wallwiener D, Brucker SY, Taran FA. Operative Gynäkologie – Quo vadis? *Gynäkologe.* 2014; 47:660-666.
78. Schreuder HW, Oei G, Maas M, Borleffs JC, Schijven MP. Implementation of simulation in surgical practice: minimally invasive surgery has taken the lead: the Dutch experience. *Med Teach.* 2011; 33(2):105-15.
79. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/zfkd_node.html
80. Höckel M, Horn LC, Hentschel B, Höckel 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.
81. Höckel M. Cancer permeates locally within ontogenetic compartments: clinical evidence and implications for cancer surgery. *Future Oncol.* 2012; 8(1):29-36.
82. Lindsay R, Paul J, Siddiqui N, Davis J, Gaffney DK. Survey on the management of early cervical cancer among members of the GCIG. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(9):1617-23.

83. Lichtenegger W, Anderhuber F, Ralph G. Operative anatomy and technique of radical parametrial resection in the surgical treatment of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1988; 2(4):841-56.
84. Ramirez PT, Frumovitz M, Dos Reis R, Milam MR, Bevers MW, Levenback CF, Coleman RL. Modified uterine manipulator and vaginal rings for total laparoscopic radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(3):571-5.
85. Canton-Romero JC¹, Anaya-Prado R, Rodriguez-Garcia HA, Mejia-Romo F, De-Los-Rios PE, Cortez-Martinez G, Delgado-Ramirez R, Quijano F. Laparoscopic radical hysterectomy with the use of a modified uterine manipulator for the management of stage IB1 cervix cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(1):49-52.
86. Rakowski JA, Tran TA, Ahmad S, James JA, Brudie LA, Pernicone PJ, Radi MJ, Holloway RW. Does a uterine manipulator affect cervical cancer pathology or identification of lymphovascular space involvement? *Gynecol Oncol.* 2012; 127(1):98-101.
87. Ralph G, Lichtenegger W, Kainer F, Langer M. [Functional disorders of the lower urinary tract following radical abdominal and vaginal surgery of cervix cancer]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987 Aug;47(8):551-4. German.
88. Ralph G, Tamussino K, Lichtenegger W. Urodynamics following radical abdominal hysterectomy for cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 1988; 243(4):215-20.
89. Ralph G, Tamussino K, Lichtenegger W. Urological complications after radical abdominal hysterectomy for cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1988; 2(4):943-52.
90. Hertel H, Köhler 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.
91. Uccella S, Laterza R, Ciravolo G, Volpi E, Franchi M, Zefiro F, Donadello N, Ghezzi F. 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.
92. Hwang JH, Lim MC, Joung JY, Seo SS, Kang S, Seo HK, Chung J, Park SY. Urologic complications of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy. *Int Urogynecol J.* 2012; 23(11):1605-11.
 93. Hwang JH. Urologic complication in laparoscopic radical hysterectomy: meta-analysis of 20 studies. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(17):3177-85.
 94. Zhang S, Wang S, Lv A, Huang S. Laparoscopically Assisted Radical Vaginal Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26(8):1497-502.
 95. Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland, Statistisches Bundesamt, 2013.
 96. Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, Barakat R. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(1):90-5.
 97. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M. The vaginal radical trachelectomy; an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(2):290-7.
 98. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG.* 2006; 113(6):719-24.
 99. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2):192-200.
 100. Alexander-Sefre F, Chee N, Spencer C, Menon U, Shepherd JH. Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2006; 101(3):450-4.
 101. Speiser D, Mangler M, Köhler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, Gottschalk E, Lanowska M. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21(9):1635-9.

102. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(3):1130-9.
103. Winter R, Haas J, Reich O, Koemetter R, Tamussino K, Lahousen M, Petru E, Pickel H. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2002; 84(2):252-7.
104. Benedetti-Panici P, Maneschi F, D'Andrea G, Cutillo G, Rabitti C, Congiu M, Coronetta F, Capelli A. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on the basis of thorough parametrectomy and giant section study. *Cancer*. 2000; 88(10):2267-74.
105. Vanichtantikul A, Tantbiroj P, Manchana T. Parametrial involvement in women with low-risk, early-stage cervical cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016 Oct 5. doi: 10.1111/ecc.12583. [Epub ahead of print].
106. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*. 2002; 84(1):145-9.
107. Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, Powell MA, Gibb RK, Gao F, Rader JS, Mutch DG. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 2007; 110(6):1281-6.
108. Stegemann M, Louwen M, van der Velden J, ten Kate FJ, den Bakker MA, Burger CW, Ansink AC. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol*. 2007; 105(2):475-80.
109. Shepherd JH. Cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):293-309.
110. Maneo A, Sideri M, Scambia G, Boveri S, Dell'anna T, Villa M, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical

- cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011; 123:557–60.
111. Rob L, Pluta M, Strnad P, Hrehorcak M, Chmel R, Skapa P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111:S116–20.
112. Spoozak L, Lewin SN, Burke WM, Deutsch I, Sun X, Herzog TJ, et al. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(80):e1–6.
113. Smorkolj S, Pogacnik RK, Slabe N, Rakar S. Clinical outcome of patients with FIGO stage IA2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2012; 124:68–71.
114. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Noel P, Roy M. Simple vaginal trachelectomy in early-stage low-risk cervical cancer: a pilot study of 16 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23(5):916-22.
115. Bouchard-Fortier G, Reade CJ, Covens A. Non-radical surgery for small early-stage cervical cancer. Is it time? *Gynecol Oncol*. 2014;132(3):624-7.
116. Radical Versus Simple Hysterectomy and Pelvic Node Dissection in Patients With Low-risk Early Stage Cervical Cancer (SHAPE). *ClinicalTrials.gov* Identifier: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01658930>
117. Conservative Surgery for Woman with Cervical Cancer. *ClinicalTrials.gov* Identifier: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048853>
118. Studying the Physical Function and Quality of Life Before and After Surgery in Patients With Stage 1 Cervical Cancer. *ClinicalTrials.gov* Identifier: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01649089>
119. Burghardt E, Haas J, Girardi F. The significance of the parametrium in the operative treatment of cervical cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1988; 2(4):879-88.
120. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, Rabitti C, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1996; 62(1):19-24.

121. Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 1989; 34(2):206-11.
122. Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, Carter J, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(1):73-7.
123. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolakis A, Denschlag D, Kesic V. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22(4):659-66.
124. Slama J, Fischerova D, Zikan M, Kocian R, Germanova A, Fruhauf F, Dusek L, Cibula D. Sensitivity of Follow-Up Methods in Patients After Fertility-Sparing Surgery for Cervical Cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(1):147-153.
125. Plante M. Vaginal radical trachelectomy: an update. *Gynecol Oncol.* 2008; 111(2 Suppl):S105-10.
126. Brown AJ, Shah JS, Fleming ND, Nick AM, Soliman PT, Chisholm GB, Schmeler KM, Ramirez PT, Frumovitz M. Role of cervical cytology in surveillance after radical trachelectomy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2016; 142(2):283-5.
127. Feratovic R, Lewin SN, Sonoda Y, Park KJ, Abu-Rustum NR, Moreira AL, Lin O. Cytologic findings after fertility-sparing radical trachelectomy. *Cancer.* 2008 Feb 25; 114(1):1-6.
128. Sauder K, Wilbur DC, Duska L, Tambouret RH An approach to post-radical trachelectomy vaginal-isthmus cytology. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(6):437-42.
129. Ghorab Z, Ismiil N, Covens A, Nofech-Mozes S, Saad RS, Dubé V, Khalifa MA Post-radical vaginal trachelectomy follow-up by isthmic-vaginal smear cytology: a 13-year audit. *Diagn Cytopathol.* 2009; 37(9):641-6.
130. Singh N, Titmuss E, Chin Aleong J, Sheaff MT, Curran G, Jacobs IJ, Shepherd JH. A review of post-trachelectomy isthmic and vaginal smear cytology. *Cytopathology.* 2004; 15(2):97-103.
131. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Bevers MW, Lucas KR, Wharton

- JT. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol.* 2000; 78(2):187-93.
132. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(6):466-78.
133. Speiser D, Köhler C, Schneider A, Mangler M. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(17):289-95.
134. Shepherd JH. Cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26(3):293-309.
135. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M; Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2009; 114(3):528-35.
136. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(6):982-9.
137. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):e240-53.
138. Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, Alektiar KM, Tew WP, Chi DS, Leitao MM Jr, Jewell EL, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23(6):1092-8.
139. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2):192-200.
140. Li J, Li Z, Wang H, Zang R, Zhou Y, Ju X, Ke G, Wu X. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in

- 62 patients. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(3):565-70.
141. Nishio H, Fujii T, Kameyama K, Susumu N, Nakamura M, Iwata T, Aoki D. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(1):51-5.
142. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 111(3):438-43.
143. Plante M, Lau S, Brydon L, Swenerton K, LeBlanc R, Roy M. Neoadjuvant chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in bulky stage IB1 cervical cancer: case report. *Gynecol Oncol.* 2006; 101(2):367-70.
144. 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; 95(7):2431.e5-7.
145. Vercellino GF, Piek JM, Schneider A, Köhler C, Mangler M, Speiser D, Chiantera V. Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012; 126(3):325-9.
146. Slama J, Dundr P, Dusek L, Fischerova D, Pinkavova I, Zikan M, Vrzackova P, Kojanova M, Cibula D. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact of neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012; 125(2):303-6.
147. Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RC, Gebrim LH, Oliani AH. Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133(1):69-75.
148. Kobayashi Y, Akiyama F, Hasumi K. A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol Oncol.* 2006; 100(1):213-5.
149. Plante M. Bulky Early-Stage Cervical Cancer (2-4 cm Lesions): Upfront Radical Trachelectomy or Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Fertility-Preserving

Surgery: Which Is the Best Option? Int J Gynecol Cancer. 2015; 25(4):722-8.

Danksagung

Herrn Professor Dr. Jens-Uwe Blohmer, dem Direktor der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum an der Charité Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin, danke ich herzlich für seine kontinuierliche Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit. Er hat mich in allen meinen Vorhaben stets ermutigt und motiviert.

Ich danke ebenso Herrn Professor Dr. Achim Schneider, dem ehemaligen Direktor der Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie an der Charité Campus Mitte und Campus Benjamin Franklin, sowie Herrn Professor Dr. Christhardt Köhler, dem ehemaligen Leitenden Oberarzt dieser Klinik, als meinen langjährigen Lehrern und Mentoren. Ihnen verdanke ich insbesondere meine operative Ausbildung sowie mein wissenschaftliches Interesse am Zervixkarzinom und hier vor allem an seinen fertilitätserhaltenden Therapieoptionen.

Herrn Professor Dr. Jalid Sehouli, dem Direktor der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für Onkologische Chirurgie an der Charité Campus Virchow und Campus Benjamin Franklin und Leiter der Gynäkologischen Tumorkonferenz danke ich für seine stete Bereitschaft, mir sowohl bei meinen Fragen zu onkologischen Therapieentscheidungen als auch zu meiner wissenschaftlichen Aktivität beratend zur Seite zu stehen.

Mein großer Dank gilt auch all meinen weiteren Lehrern, die mich über die Jahre begleitet haben: Herrn Professor Dr. Andreas Ebert, Herrn Professor Dr. Hartmut Hopp, Herrn Professor Dr. Wolfgang Kühn und Herrn Dr. Wolfgang Pritze.

Frau Privatdozentin Dr. Mandy Mangler – meiner besten Freundin und gleichzeitig Kollegin - danke ich für all Ihre Unterstützung in allen Lebenslagen, ohne die vieles in meiner beruflichen Laufbahn nicht möglich gewesen wäre.

Ich bedanke mich ebenso bei all meinen Freunden, Kollegen, Wegbegleitern, Koautoren und Doktoranden: Dr. Dorothee Speiser, Dr. Jekaterina Vasiljeva, Dr. Kati Hasenbein, Dr. Ulrike Grittner, Frau Juliane Kaufmann, Dr. Klaus-Jürgen Winzer, Prof. Dr. Simone Marnitz-Schulze, PD Dr. Lars Morawietz, PD Dr. Filiberto Vercellino, Dr. Elisabeth von Tucher, Dr. Agnieszka Cosse, Dr. Verena Brink-Spalink, Dr. Annabel Spek, Dr. Florian Peter und vielen mehr.

Bei Frau Maren Thurow bedanke ich mich für die Korrektur meiner Arbeit sowie für Ihre unendliche Hilfsbereitschaft in meinem beruflichen Alltag, die ich so sehr schätze.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für ihre enorme Unterstützung bei meiner Ausbildung und in meiner beruflichen Laufbahn. Insbesondere in den letzten Jahren, in denen ich Beruf und Familie miteinander zu vereinbaren versuche, kann mein Dank für ihre Hilfe nicht oft genug betont werden.

Meinem Partner, Professor Dr. Jens Neudecker gilt mein allergrößter Dank sowohl für seine konstruktive Kritik meiner Arbeit als auch für all seine emotionale Unterstützung. Unseren Töchtern danke ich für die Freude, das Glück und die positive Energie, die sie in unser Leben bringen. Nach Aristoteles heißt es in der Nikomachischen Ethik X, Kap. 6, 34f, 1176b „Das Spiel gleicht einer Erholung, und da man nicht ununterbrochen arbeiten kann, bedarf man der Erholung.“ Für diese tägliche Erholung danke ich unseren Töchtern.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift