

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

DISSERTATION

**Onkologisches Outcome bei Patientinnen mit Zustand nach  
fertilitätserhaltender operativer Therapie durch radikale vaginale  
Trachelektomie bei frühem Zervixkarzinom**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annabel Kristina Spek

aus Berlin-Wilmersdorf

Datum der Promotion: 23.06.2013

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	5
1. Einleitung .....	6
1.1. Das Zervixkarzinom .....	6
1.1.1. Epidemiologie .....	6
1.1.2. Pathogenese .....	9
1.1.3. Klassifikation .....	10
1.1.4. Prognose und Prognosefaktoren .....	12
1.1.5. Diagnostik .....	12
1.1.6. Therapie .....	13
1.1.6.1. Die radikale vaginale Trachelektomie .....	15
1.1.6.2. Die radikale Hysterektomie und Lymphadenektomie .....	18
1.1.7. Nachsorge .....	20
2. Problemstellung .....	21
3. Material und Methoden .....	23
3.1. Patientinnenkollektiv .....	23
3.2. Einschlusskriterien für die radikale vaginale Trachelektomie .....	23
3.3. Follow-up .....	24
3.4. Datenerhebung .....	25
3.5. Statistische Auswertung .....	27
4. Ergebnisse .....	28
4.1. Patientinnencharakteristika .....	28
4.1.1. Anzahl der Patientinnen .....	28
4.1.2. Altersverteilung .....	29
4.1.3. Histologische Differenzierung des Tumors .....	30
4.1.4. Präoperative Diagnostik .....	31
4.1.5. Operation .....	32
4.1.6. Intraoperative Komplikationen .....	34
4.1.7. Stationärer Aufenthalt .....	34
4.1.8. Postoperative Komplikationen .....	35
4.1.9. Beschwerden, die im weiteren Verlauf beobachtet wurden .....	36
4.2. Follow up .....	37

4.3. Rezidive.....	41
5. Diskussion .....	46
5.1. Ziel der Studie .....	46
5.2. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	48
5.3. Ergebnisvergleich mit vorhandener relevanter Literatur.....	51
5.3.1. Kriterien für den Einschluss zu einer radikalen vaginalen Therapie (RVT).....	51
5.3.2. Tumorstadien.....	51
5.3.3. Überleben und rezidivfreie Zeit .....	52
5.3.4. operative Komplikationen .....	54
5.3.5. postoperative Komplikationen .....	55
5.4. Schlussfolgerung und Ausblick.....	57
6. Zusammenfassung .....	58
Literaturverzeichnis.....	60
Danksagung.....	67
Lebenslauf .....	68
Publikationsliste .....	70
Eidesstattliche Versicherung .....	71

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 5-Jahres-Prävalenzen nach Altersgruppen, Deutschland 1990-2004, des Zervixkarzinoms.....	7
Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungen nach Altersgruppen, Deutschland 1980, 1990 und 2004 des Zervixkarzinoms .....	8
Abbildung 3: therapeutische Algorithmen für das Vorgehen bei einem Zervixkarzinom .....	14
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Resektionsfigur (grün) im Rahmen der radikalen Parametrektomie.....	18
Abbildung 5: Unterschiedliche Ausdehnung der Radikalität zur Behandlung des Zervixkarzinoms. a) transversal, b) vertikal. A Radikale Trachelektomie. B Radikale Hysterektomie Typ II. C Radikale Hysterektomie Typ III. (Schneider and Köhler 2008)..	19
Abbildung 6: Anzahl der Trachelektomien von März 1995 bis Mai 2010 über die Jahre verteilt	28
Abbildung 7: Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt der Operation.....	29
Abbildung 8: prozentuale Verteilung der FIGO-Stadien .....	30
Abbildung 9: Häufigkeiten der entnommenen Lymphknoten.....	33
Abbildung 10: : Gesamtüberleben nach einer mittleren Beobachtungszeit von 37 Monaten (0-171) bei 212 Patientinnen, welche mit RVT gemäß Protokoll behandelt wurden: Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren liegt bei 97,4% .....	39
Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben nach einer mittleren Beobachtungszeit von 37 Monaten (0-171) bei 212 Patientinnen, welche gemäß Protokoll mit einer RVT behandelt wurden: Patientinnen mit Adenokarzinom sowie Plattenepithelkarzinom werden extra aufgeführt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen den histologisch unterschiedlichen Karzinomtypen ( $p=0,396$ , log-rank Test) .....	40
Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten (0-171) für 212 Patientinnen, welche gemäß Protokoll mit einer RVT behandelt wurden. Die 5-Jahre-rezidivfreie Überlebensrate liegt bei 94,4%, die Rezidivrate bei 5,7% (95%KI: 1,3-10,1) .....	45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms .....	11
Tabelle 2: Demographische und histopathologische Einzelheiten der 212 Frauen, die zwischen 1995 und 2010 mittels RVT therapiert wurden .....	32
Tabelle 3: intraoperativ aufgetretene Komplikationen .....	34
Tabelle 4: postoperativ aufgetretene Probleme.....	35
Tabelle 5: postoperativ aufgetretene Komplikationen.....	36
Tabelle 6: Beschwerden, die während des weiteren Follow-ups auftraten .....	37
Tabelle 7: Rezidive, die im Laufe der Beobachtung auftraten .....	44

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Zervixkarzinom

### 1.1.1. Epidemiologie

Das Zervixkarzinom steht weltweit an zweiter Stelle der Häufigkeiten maligner Tumorerkrankungen bei der Frau. Angeführt wird die Statistik vom Mammakarzinom (World Health Organisation 2002). Weltweit lag im Jahre 2002 die Fallrate annähernd bei 493.000 mit einer Todeszahl von 274.000 jährlich (Parkin et al 2002). Es gibt jedoch eine weite Streuung der Inzidenz- und Mortalitätszahlen in Bezug auf die einzelnen Staaten: Hierbei lässt sich ein klarer Trend erkennen, dass sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität, absolut sowie altersstandardisiert betrachtet, in den sogenannten „less developed countries“ (als Beispiel Ostafrika) wesentlich höher ist als in den „more developed countries“ (zum Beispiel Nordamerika) (Löning, Altgassen et al. 2005). Deutschland zählt zu den „more developed countries“. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms ist national gesehen im Zeitraum zwischen 1980 und 2004 um 40% gesunken. Die Neuerkrankungsrate mit zwei Altersgipfeln zwischen 35 und 39 Jahren und dem 60. bis 64. Lebensjahr liegt im Jahre 2004 bei 6.200 Fällen pro Jahr. Somit ist bei der Betrachtung der Statistiken in den letzten Jahren eine stark rückläufige Tendenz zu verzeichnen; dennoch findet man bezüglich der Rangfolge der Inzidenzen der jeweiligen Krebsarten in Deutschland das Zervixkarzinom an achter Stelle (Manual Zervixkarzinom 2004). Dieser Rückgang im Auftreten des Tumors hängt stark mit dem zu Beginn der 1970er Jahre eingeführten Krebsfrüherkennungsprogramm der gesetzlichen Krankenkassen zusammen. Dieses Angebot schließt eine jährliche Untersuchung des äußeren und inneren Genitales sowie die zytologische Untersuchung eines Abstrichs aus der Zervix ein. Die Leistung kann ab dem vollendeten 20. Lebensjahr in Anspruch genommen werden. Mit Hilfe des Abstriches und der Färbung nach Papanicolaou sollen Vorstufen des invasiven Karzinoms frühzeitig diagnostiziert werden. Außerdem wird seit März 2007 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen, Mädchen zwischen 11 und 17 Jahren gegen humane Papillomaviren impfen zu lassen (Impfkommission 2010). Es gilt nämlich als gesichert, dass der Entstehung des Zervixkarzinoms eine vorangegangene Infektion mit humanen Papillomaviren, vor

allem den aggressiveren Subtypen 16 und 18, zugrunde liegt (Hausen 1977; Löning, Gissmann et al. 2007; Hillemanns 2009).

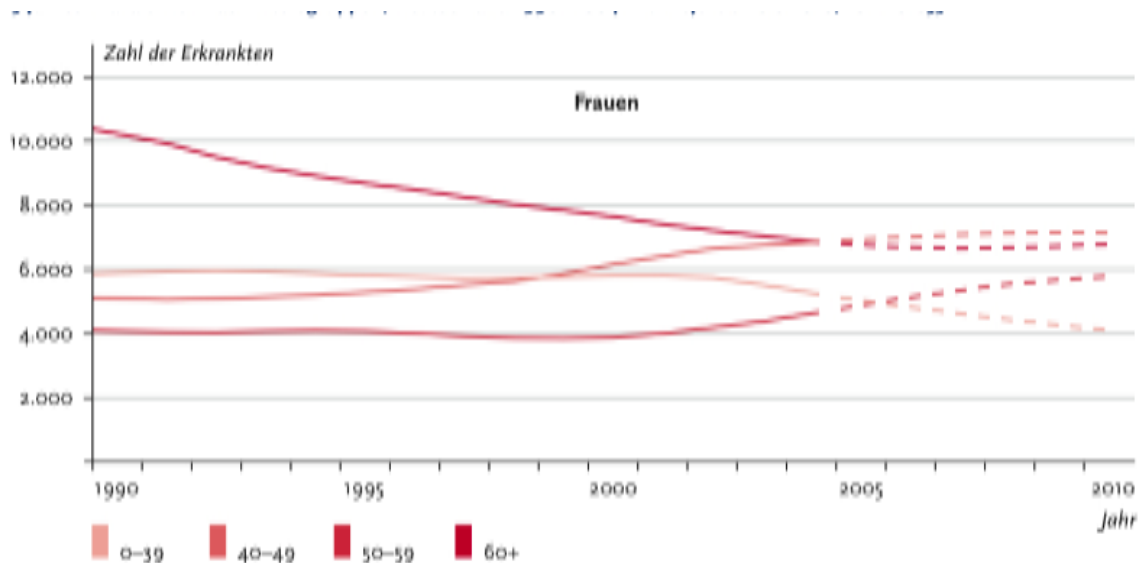


Abbildung 1: 5-Jahres-Prävalenzen nach Altersgruppen, Deutschland 1990-2004, des Zervixkarzinoms<sup>1</sup>

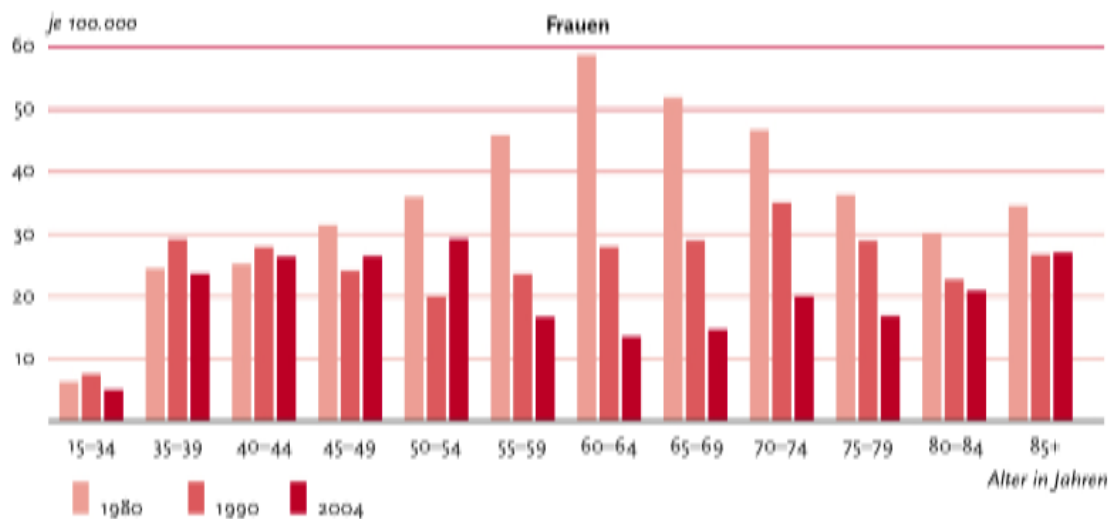
Alle Stadien des Zervixkarzinoms zusammen gezählt, starben in Deutschland im Jahre 2007 immer noch 1.566 Frauen an einem Zervixkarzinom (Gesellschaft der epidem. Krebsregister 2007). Das entspricht einer nach dem Europastandard altersstandardisierten Mortalitätsrate von 2,6. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten blieben in den zu vergleichenden Zeiträumen Anfang der 1980er Jahre und zwischen 2000 und 2004 annähernd gleich bei 61%. Im Hinblick auf das Überleben bei einem Zervixkarzinom konnte somit in den letzten Jahrzehnten ein gleich bleibender und kein wie bei der Inzidenz rückläufiger Trend verzeichnet werden (Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2010).

Im Hinblick auf die Prävalenz lässt sich ein Rückgang um etwa 10% in den Jahren zwischen 1990 und 2004 verzeichnen. In der Altersgruppe der über 60-jährigen Frauen ist die Abnahme am deutlichsten zu sehen, währenddessen jedoch eine Zunahme in der Prävalenz der 40 bis 49-jährigen Frauen zu verzeichnen ist. Somit verschiebt sich die Altersverteilung gravierend in Richtung immer jüngerer Frauen, zuletzt war so jede zweite betroffene Frau unter 50 Jahre alt

<sup>1</sup>Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, Seite 87

(siehe Abbildung unten). Dies ist ein wichtiger und ausschlaggebender Gesichtspunkt bezüglich des gestiegenen Augenmerks auf die Fertilitätserhaltung bei einer solchen Erkrankung, da sich gerade in Industrieländern das Alter der Frauen mit Kinderwunsch, die noch keine eigenen Kinder geboren haben, stark erhöht hat.

Für das Jahr 2006 ergab sich eine 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland von 23.600 Frauen, bei der alle Patientinnen erfasst sind, bei denen in den vergangenen 5 Jahren ein Zervixkarzinom diagnostiziert wurde (Robert Koch-Institut (Hrsg.) 2010). Weiter rechnet das Robert-Koch-Institut bei gleich bleibenden Inzidenz- sowie Überlebensraten mit einer 5-Jahres-Prävalenz von 23.800 Frauen für das Jahr 2010. Jedoch können diese Zahlen geringer ausfallen, falls sich der im Jahr 2004 verzeichnete rückläufige Trend in der Bundesrepublik Deutschland fortsetzen wird.



**Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungen nach Altersgruppen, Deutschland 1980, 1990 und 2004 des Zervixkarzinoms<sup>2</sup>**

Parallel zur Abnahme der Zahlen für die Inzidenz eines invasiven Karzinoms aufgrund der Früherkennungsmaßnahmen lässt sich eine deutliche Zunahme der Zahlen – vor allem in Hinblick auf Prävalenz und Inzidenz - an diagnostizierten Frühstadien des Zervixkarzinoms sowie in situ Kar-

<sup>2</sup> Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin, Seite 85



zinomen abschätzen. Für diesen Bereich gibt es jedoch keine vorliegenden zuverlässigen Zahlen für Deutschland; in einigen epidemiologischen Krebsregistern, Nordrhein Westfalen und Schleswig Holstein, wurden 2009 wesentlich mehr Fälle des in situ Karzinoms registriert im Gegensatz zu einem invasiven Zervixkarzinom (Epidemiologisches Krebsregister NRW 2009, Krebsregister Schleswig-Holstein 2009).

### 1.1.2. Pathogenese

Die Entstehung des Zervixkarzinoms ist mit der vorangehenden Infektion durch humane Papillomaviren (HPV), vor allem den high-risk Typen 16 und 18, assoziiert. Das haben weltweite epidemiologische Studien gezeigt und bestätigt (Hausen 2002; Löning, Gissmann et al. 2007). Zu den humanen Papillomaviren vom Hochrisiko-Typ gehören die Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82, wobei die WHO 2005 die Genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 66 offiziell als krebserregend eingestuft hat<sup>3</sup>. Die so genannten „Low-risk-Typen“ sind für die Entstehung nicht allein von Relevanz. Die Infektion mit den HP-Viren wird durch sexuellen Kontakt übertragen. Etwa 25% der Frauen unter 30 Jahren sind positiv bei einem Test auf HPV, wobei die Infektion in der überwiegenden Zahl der Fälle innerhalb eines Jahres von selbst abheilt. Lediglich ein sehr geringer Anteil geht in eine persistierende Infektion über.

Darüber hinaus gibt es noch weitere Faktoren, welche die Tumorentstehung beeinflussen: ein erhöhtes Risiko kann von endogenen (HLA-Status, genetische Veränderungen, geschwächtes Immunsystem), aber auch exogenen Faktoren (Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva, Zahl der Geburten, Chlamydien- und anderen genitalen Infektionen sowie Ernährung) ausgehen<sup>4</sup>. Raucherinnen beispielsweise haben ein höheres Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken – nicht jedoch an einem Adenokarzinom. Genauso bleiben HPV-Infektionen bei Zigarettenkonsum länger bestehen, was wiederum für das Auftreten einer Neoplasie prädestiniert. Der Zusammenhang von Nikotinkonsum und Tumorentstehung kann zudem durch das vom Rauchen angegriffene Immunsystem erklärt werden.

---

<sup>3</sup> [http://de.wikipedia.org/wiki/Humanes\\_Papillomvirus](http://de.wikipedia.org/wiki/Humanes_Papillomvirus)

<sup>4</sup> [http://www.krebsgesellschaft.de/db\\_gebaermutterhalskrebs\\_ursache\\_und\\_risikofaktoren,4162.html](http://www.krebsgesellschaft.de/db_gebaermutterhalskrebs_ursache_und_risikofaktoren,4162.html)

In den meisten Fällen entwickelt sich das invasive Karzinom aus einer nicht invasiven Vorstufe, der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN). Diese Neoplasien lassen sich in drei Grade, je nach Schwere und Ausbreitung, einteilen. CIN I entspricht dabei einer leichten Dysplasie, welche von basal ausgehend bis höchstens zu einem Drittel der Höhe des Epithels verläuft. Die mittelgradige Dysplasie wird als CIN II bezeichnet. Hier sind atypische Zellen bei bis zu zwei Dritteln des Epithels zu finden. Bei der Bezeichnung CIN III wird fast das gesamte Epithel mit Zellen von geringer Differenzierung und Ausreifung durchzogen. Dieses Bild gleicht einer hochgradigen Dysplasie. Bei CIN III spricht man von einer obligaten Präkanzerose bzw. schon von einem Carcinoma in situ. Diese Einteilung in zervikale intraepitheliale Neoplasien gilt jedoch nur für die Vorstufen eines Plattenepithelkarzinoms der Zervix. Bei der Vorstufe zu einem Adenokarzinom spricht man analog zur plattenepithelialen Metaplasie von einem adenösen Carcinoma in situ (ACIS). Das ACIS wird jedoch nur schwer und selten zytologisch diagnostiziert (Cullimore et al. 1992; Andersen et al. 1998).

Die typische Lokalisation dieser Neoplasien erstreckt sich über die Transformationszone der Zervix. Das ist diejenige Zone, an der das Plattenepithel der Vagina sowie das Zylinderepithel des distalen Zervikalkanals aufeinander treffen und ineinander umgewandelt werden. Dieses metaplastische Epithel ist besonders anfällig für Veränderungen, vor allem als Reaktion auf Infektionen und chronische Entzündungen sowie deren Reparaturvorgänge. Bevor aus einer nicht invasiven Vorstufe ein invasives Karzinom entsteht, vergehen meist mehr als 10 Jahre. Der Erkrankungsgipfel der Neoplasien liegt bei 35-jährigen Frauen.

### **1.1.3. Klassifikation**

Das invasive Zervixkarzinom lässt sich histopathologisch in verschiedene Typen unterteilen: Das Plattenepithelkarzinom ist mit einem Anteil von 80-85% die häufigste Entität. Die Adenokarzinome nehmen mit 15-20% einen wesentlich kleineren Teil der unterschiedlichen Typen ein. Der Anteil der adenosquamösen Zervixkarzinome wird mit 2-3% angegeben. Es gibt noch weitere, insgesamt jedoch sehr seltene histologische Typen, wie das seröse, klarzellige, kleinzellige, muzine und endometroide Zervixkarzinom, wobei die letzt genannten Subtypen des Adenokarzinoms darstellen (Schneider and Köhler 2008).

Die „Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO)“ hat eine Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms herausgegeben, nach deren Richtlinien klinisch-diagnostisch beurteilt und eingestuft wird. Dazu zählen die körperliche Untersuchung, die (bimanuelle) gynäkologische Untersuchung sowie eine geeignete Bildgebung. Berücksichtigt werden dabei auch histopathologische Kriterien, die nach der TNM-Klassifikation eingeteilt werden (AWMF online 2008). Tabellarisch veranschaulicht zeigt sich die Stadieneinteilung wie folgt:

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
<b>TX</b>		Primärtumor nicht beurteilbar
<b>T0</b>		Kein Primärtumor
<b>Tis</b>	<b>0</b>	Carcinoma in situ, keine Stromainvasion
<b>T1</b>	<b>I</b>	Begrenzt auf Uterus
T1a	IA	Mikroskopische Diagnose
T1a1	IA1	Tiefe ≤ 3mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7mm
T1a2	IA2	Tiefe > 3-5mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7mm
T1b	IB	Klinisch sichtbar/oder nur mikroskopisch diagnostiziert und >T1a2
T1b1	IB1	≤ 4cm
T1b2	IB2	> 4cm
<b>T2</b>	<b>II</b>	Ausdehnung jenseits des Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zum unteren Vaginaldrittel
T2a	IIA	Parametrien frei
T2b	IIB	Parametrien befallen
<b>T3</b>	<b>III</b>	Ausdehnung zu unterem Vaginaldrittel / Beckenwand / oder Hydronephrose
T3a	IIIA	Unteres Vaginaldrittel
T3b	IIIB	Beckenwand / Hydronephrose
<b>T4</b>	<b>IV</b>	Schleimhautinfiltration von Harnblase oder Rektum und/oder Tumor jenseits des kleinen Beckens
T4	IVA	Angrenzende Organe des kleinen Beckens
T4 (M)	IVB	Fernmetastasen

**Tabelle 1: Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms**

#### **1.1.4. Prognose und Prognosefaktoren**

Im Allgemeinen gibt das FIGO-Stadium einen verhältnismäßig guten Prognosefaktor wieder, wobei nach wie vor der Lymphknotenstatus, welcher in der TNM-Klassifikation mit N beschrieben ist, das wichtigste prognostische Kriterium für das Überleben der Patientin darstellt. Des Weiteren kann auch bei Kenntnis des histologischen Typus eine genauere Prognose gestellt werden; die plattenepitheliale Differenzierung hat insgesamt gesehen eine bessere Gesamtprognose als das Adenokarzinom. Bei den Adenokarzinomen lassen sich innerhalb der verschiedenen histologischen Grading-Typen (I-III) noch Unterschiede feststellen, die beim plattenepithelialen Karzinom nicht beobachtet werden konnten. Ein weiterer Parameter, der für die Diagnostik und Therapie erwünscht ist, ist die Frage nach dem Befall der lymphovaskulären und bzw. oder angiovaskulären Räume.

Die beiden wichtigsten prognostischen Parameter sind das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben. Die Wahl der primären Therapieart ist ebenso von Bedeutung. Ideal ist die rein operative Therapie für Frauen mit einem frühinvasiven kleinen Tumor ohne Lymphknoteninfiltration sowie ohne lymph- und hämangische Karzinose. Die Heilungsrate bei dieser selektierten Gruppe liegt bei über 90% (Hertel, Kohler et al. 2003).

Alle Stadien zusammengenommen bleibt die Prognose über die Jahre hinweg hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate von 64% nahezu unverändert.

#### **1.1.5. Diagnostik**

Neben der Anamnese ist der wesentliche Bestandteil der gynäkologischen Untersuchung im Rahmen der Früherkennung und Diagnostik von Pathologien an der Zervix die kolposkopische Untersuchung. Dabei werden Abstriche von Zervikalkanal und Portiooberfläche, welche zytologisch aufgearbeitet und begutachtet werden, entnommen. Bei schon sichtbaren Neoplasien und suspekten Veränderungen ist eine Knipsbiopsie während der Kolposkopie indiziert. Bei einem endozervikalen Prozess kann man die Diagnostik durch eine Kürettage der Zervix erweitern (AWMF online 2008). Des Weiteren gehören die standardmäßigen Untersuchungen, wie Röntgen-Thorax, die transvaginale und abdominale Sonographie sowie die Zystoskopie und Rekto-

skopie dazu. Im Einzelfall ist die Diagnostik erweiterbar – abhängig vom Ausmaß des Tumorbefalls.

Bei vielen Frühstadien wird vor operativer Therapie eine Konisation durchgeführt, sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken; dieser Trend spiegelt sich auch an dem untersuchten und vorliegenden Patientenkollektiv wider.

### **1.1.6. Therapie**

Die Entscheidung über die jeweilige Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt stadienabhängig, individuell und interdisziplinär, wobei jedoch die operative Behandlung, vor allem bei Frühstadien, sowie die Radiochemotherapie, meist bei fortgeschritteneren Tumoren der postmenopausalen Frau, den größten Anteil haben. In der folgenden Grafik 3 lassen sich die stadienadaptierten Therapiemöglichkeiten, die im Moment etabliert sind, anschaulich darstellen. Bei derzeitigem Wissensstandard empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) in ihrer Leitlinie für das Zervixkarzinom eine operative Therapie in den Frühstadien und bei prämenopausalen Frauen. Eine Operation sowie simultane Radiochemotherapie haben bei den FIGO-Stadien Ib und II zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen geführt, jedoch muss das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil beachtet werden. Somit kann man davon sprechen, dass die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie für das Stadium III besteht, jedoch eine begleitende oder adjuvante Operation deshalb nicht ausgeschlossen werden darf. Ein höheres FIGO-Stadium sollte individuell therapeutisch erfolgen (AWMF online 2008).

Im Einzelnen werde ich genauer auf die radikale Trachelektomie (RVT) eingehen, da diese Operation die Methode darstellt, mit der die erfassten Frauen operiert wurden und deren onkologisches Outcome mit dieser Arbeit untersucht werden soll. Ebenso werde ich kurz die Operation nach Wertheim-Meigs beschreiben, weil diese die Alternative und früher ausschließlich durchgeführte Therapie zur Trachelektomie darstellt bei Frauen, deren Kinderwunsch bereits abgeschlossen oder die diagnostizierte Tumorausbreitung eine Trachelektomie nicht mehr erlaubt.

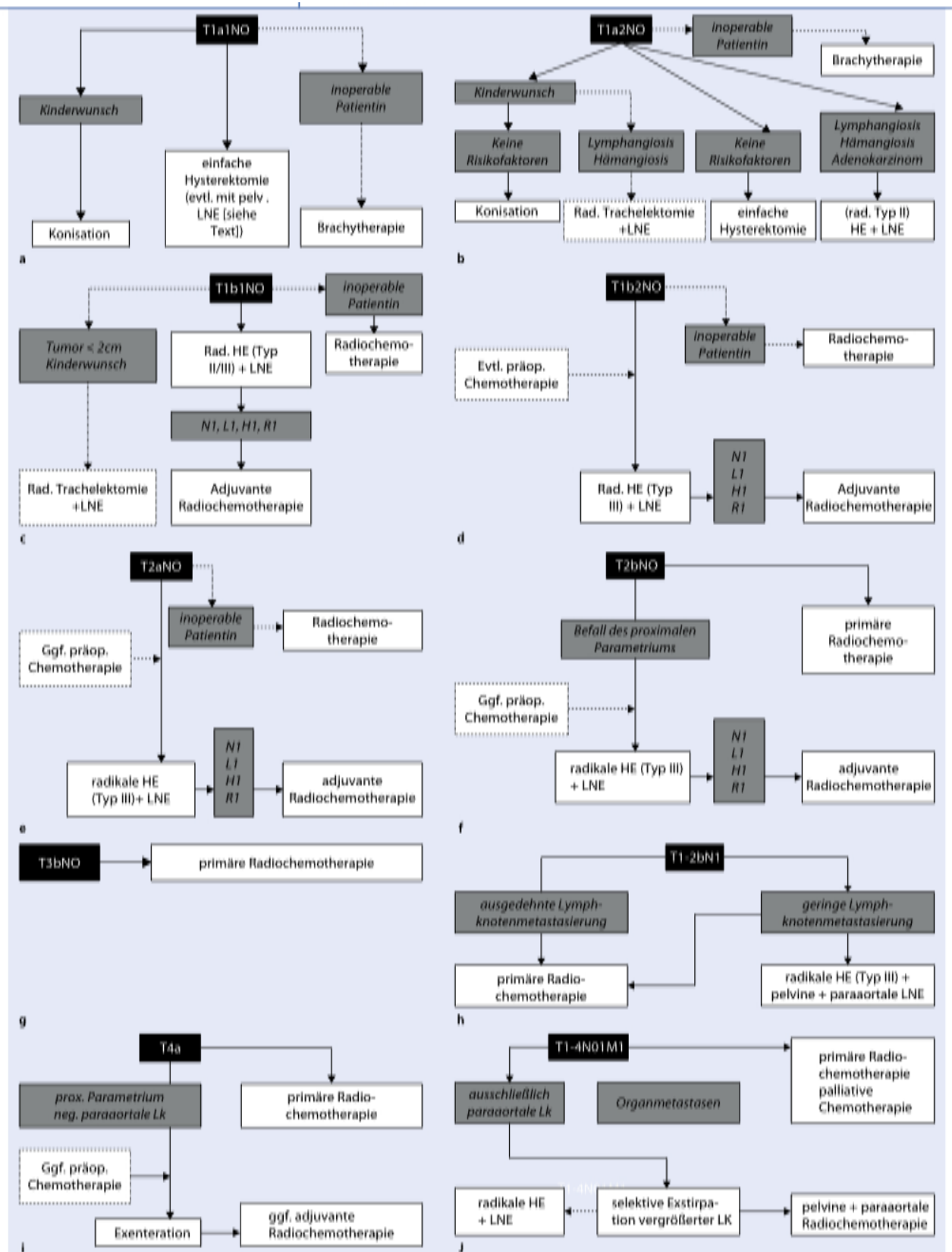


Abbildung 3: therapeutische Algorithmen für das Vorgehen bei einem Zervixkarzinom<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Gynäkologie 2008, Volume 41, Number 5, Page 350

### 1.1.6.1. Die radikale vaginale Trachelektomie

Die Indikationen zur Durchführung einer radikalen vaginalen Trachelektomie (RVT) werden streng gestellt. Diese Operation wird in der aktuellen Leitlinie als Sonderfall der Therapie gehandhabt, welche ausschließlich in hochspezialisierten Zentren durchgeführt wird. Derzeit wird sie noch nicht als Routinetherapie angesehen. Sie kann eine Behandlungsvariante für Frauen in einem Frühstadium eines Zervixkarzinoms mit Kinderwunsch darstellen. Es müssen jedoch einige Voraussetzungen erfüllt sein: Der Tumor darf im Durchmesser nicht mehr als 2 cm betragen, ausgeschlossen sind neuroendokrine Differenzierungen des Karzinoms und ein gemeinsamer Befall von lymphovaskulären und angiovasculären Räumen. Des Weiteren dürfen keine nodale Tumordinfiltration oder andere Metastasen vorhanden sein (Hertel, Köhler et al. 2006).

Seit langem galt das Konzept der objektiven Krebstherapie von Halsted als das führende in der onkologischen Therapie. Es beinhaltet bei der operativen Behandlung die Entfernung des Organs, in dem der Tumor entstanden ist, sowie die gleichzeitige Entfernung der regionalen Lymphknoten und der anatomischen Strukturen, welche zwischen Organ und Lymphknoten liegen.

Die für die Therapie des Zervixkarzinoms seit etwa 100 Jahren etablierte Operation nach Wertheim-Meigs ist solch eine typische Methode nach Halsted und derzeitiger Goldstandard. Im Laufe der Zeit drängte sich jedoch die Frage auf, ob wirklich jedes frühe FIGO-Stadium des Gebärmutterhalskrebses in dieser Radikalität operiert werden muss, um einen kurativen Effekt zu erzielen, der eine möglichst lange rezidivfreie Überlebenszeit hat. Diese Überlegung kam zuerst bei der operativen Therapie des Melanoms auf. Es wurde auf diesem Gebiet auch gezeigt, dass die lokale Operation – solange der Tumor unifokal und solide ist sowie die gesunden Gewebemanschetten mehr als einen Zentimeter erreichen – effektiv sein kann. Vor allem konnte keine erhöhte Rate an Lokalrezidiven festgestellt werden im Vergleich nach umfassender radikaler chirurgischer Intervention.

Im Fachgebiet der Gynäkologie wurde diese weniger radikale Methode zuerst beim Vulvakarzinom erfolgreich angewendet. Aus der Annahme heraus, dass es keinen entscheidenden Unterschied bezüglich der Ausbreitungscharakteristika des Plattenepithelkarzinoms der Vulva und des

platteneithelialen Karzinoms der Zervix gibt, schloss man, das letztgenannte nach demselben Konzept operieren zu können.

Der rumänische Gynäkologe Aburel entwickelte in den 50er Jahren eine Operation, die er als „erweiterte subfundale Hysterektomie“ bezeichnete, und die 1956 vom Chef der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universität Bukarest erstmals beschrieben wurde. Diese erweiterte subfundale Hysterektomie wurde per medianer Laparotomie durchgeführt. Dabei wurde die Zervix radikal amputiert. Des Weiteren zählten die Entfernung der Beckenlymphknoten, des Parametriums und des oberen Scheidenanteils zur genannten Operation. Die Hoffnung, mit dieser neuen Methode den Patientinnen Schwangerschaften ermöglichen zu können, erfüllte sich jedoch nicht und die Operation wurde nach einigen Dutzend Anwendungen nicht weiter durchgeführt.

Seit 1986 gibt es das kombiniert laparoskopische und vaginale Verfahren zur radikalen Entfernung der Gebärmutter, welches von Coelio-Schauta entwickelt wurde. Durch den laparoskopischen Zugang umgeht man die Nachteile einer Laparotomie, derentwegen es höchstwahrscheinlich zum Scheitern des eigentlichen Zweckes der erweiterten subfundalen Hysterektomie kam. Durch diese Innovation und die damit verbundenen Möglichkeiten der Laparoskopie wurde das Konzept der laparoskopischen radikalen vaginalen Trachelektomie (LRVT) geboren und sehr schnell von einigen europäischen und amerikanischen Arbeitsgruppen übernommen.

Der Name Trachelektomie ist eine Wortneuschöpfung, die sich aus dem griechischen Wort „τραχηλος“ - Nacken, Hals - ableitet. Gemeint ist hiermit der Gebärmutterhals, da die Operation eine Exzision der Zervix darstellt. Der Zusatz „radikal“ beschreibt zusätzlich noch die Entfernung der Ligg. cardinalia, Ligg. sacrouterina und den Ligg. cervicovesicalia, welche Teil des Halteapparates der Zervix uteri, dem so genannten Parametrium, sind.

Die intraoperative Vorgehensweise bei dieser Operationsmethode wird im Folgenden näher beschrieben: Wie sich schon aus dem Namen LRVT schließen lässt, umfasst die Operation zwei Schritte, den laparoskopischen und den vaginalen Teil. Laparoskopisch wird die radikale Trachelektomie von abdominal vorbereitet und präpariert sowie die pelvine und parametrane Lymphonodektomie durchgeführt. Seit Dezember 1998 wird das Konzept des Sentinel- bzw. Wächter-Lymphknotens im Rahmen der „Uterus 3“-Studie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) angewendet. Es haben jedoch alle Patientinnen zudem eine komplette



Lymphonodektomie erhalten. Die Lymphknoten-Präparate werden zur intraoperativen Schnellschnitt-Untersuchung geschickt, um die histopathologische Tumorfreiheit dieser zu bestätigen, und damit die Legitimation für die weitere Durchführung der Operation zu erhalten. Diese Zeit wird genutzt, um sich zu vergewissern, dass die Blasenwand nicht tumorinfiltriert ist, indem man das supracervicale Septum durchtrennt und die paravesikale Grube eröffnet wird.

Nun beginnt der vaginale Teil der Operation: Zuerst wird an der Scheidenwand im Abstand von 1-2 cm zur Wand der Zervix mit Hilfe von Kocher-Klemmen Kochsalz infiltriert. Dies führt zur besseren Trennung der zwei Schichten der Vaginalwand. Bei den Patientinnen dieser Studie wurde anstatt Kochsalz eine Mischung aus Xylocain und Adrenalin injiziert, einerseits zur Blutstillung und andererseits zur besseren Differenzierung der einzelnen Schichten. Reseziert wird die Scheidenmanschette und es werden zuerst der vesikovaginale Raum sowie die paravesikalen Räume eröffnet. Anschließend durchtrennt man nach Identifizierung und strenger Beachtung der Ureteren lateral die Blasenpfeiler. Nun wird der Douglas-Raum eröffnet und es werden die rektouterinen Teile des Ligamentum sacrouterinum in den pararektalen Räumen durchtrennt. Als darauf folgenden Schritt wird das parazervicale Ligament dargestellt und durchtrennt. Der pararektale Stumpf wird umstochen, die Uteringefäße sowie der Uterus direkt unterhalb des Isthmus durchtrennt. Es sollte jedoch ungefähr 1 cm der Zervix in situ bleiben. Somit ist der Resektions teil der RVT beendet.

Abschließend wird die Peritonealhöhle verschlossen, eine permanente isthmische Cerclage angelegt und die isthmovaginale Naht durchgeführt. Ein Blasenkatheter wird für circa 5 Tage belassen.

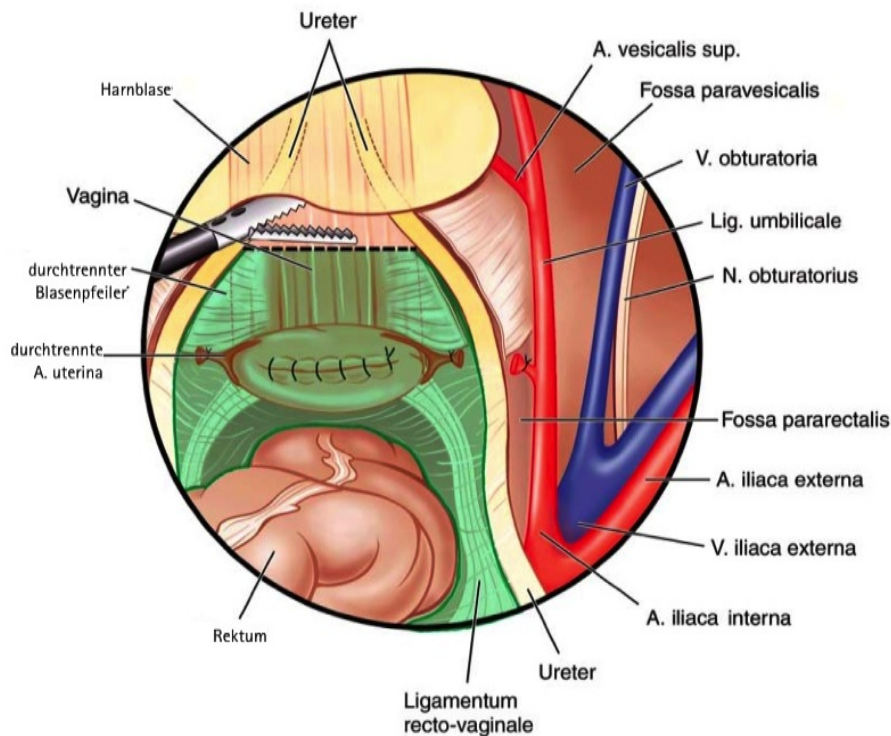


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Resektionsfigur (grün) im Rahmen der radikalen Parametrektomie<sup>6</sup>

#### 1.1.6.2. Die radikale Hysterektomie und Lymphadenektomie

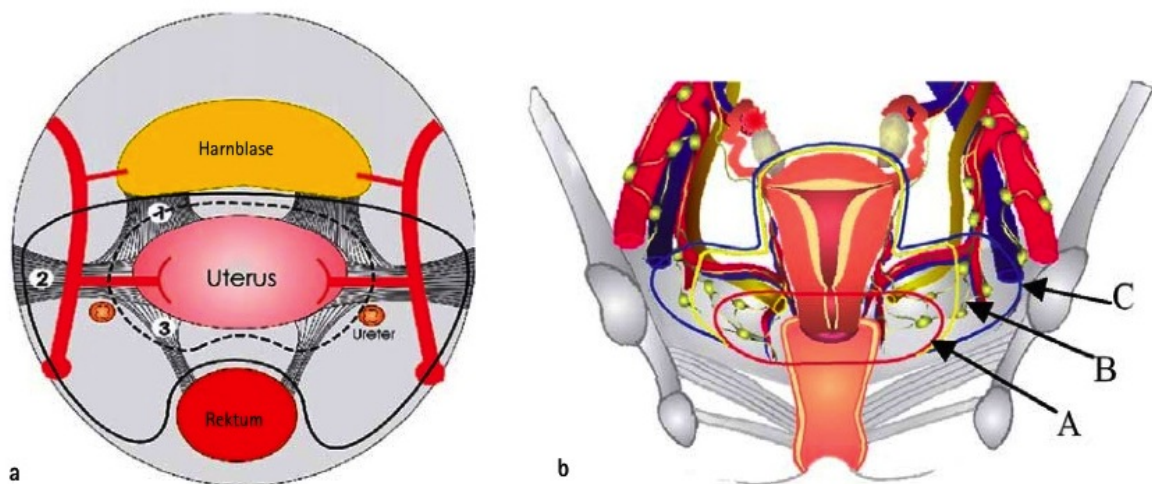
Die radikale Hysterektomie als Therapie des Zervixkarzinoms wurde vor gut 100 Jahren in Wien eingeführt, wobei Friedrich Schauta die vaginale radikale Hysterektomie verbreitete, während Ernst Wertheim den abdominalen Zugang wählte (Schauta 1908, Wertheim 1911, Schneider and Köhler 2008). Diese zwei Arten wurden einmal nach Wertheim-Meigs, die andere nach Schauta-Amreich oder auch Schauta-Stoeckel benannt<sup>7</sup>. Der Unterschied zwischen diesen beiden Methoden ist der operative Zugangsweg: bei der Variante nach Wertheim-Meigs wird offen per medianer Laparotomie operiert, nach Schauta-Amreich wird rein vaginal vorgegangen. Letztere Methode ist zunächst verlassen worden, weil es früher keinerlei Möglichkeiten gab, bei dieser rein vaginalen Vorgehensweise die Lymphknoten zu entfernen. Das änderte sich mit der Einführung der Laparoskopie und damit der Möglichkeit der laparoskopischen Lymphonodektomie. Nun

<sup>6</sup> Köhler, A. S. u. C. (2008). Chirurgische Onkologie, Springer Vienna.

<sup>7</sup> <http://de.wikipedia.org/wiki/Schauta-Stoeckel-Operation>

erlebte die Operation nach Schauta-Amreich ihre Renaissance und wird zur laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie (LARVH) weiterentwickelt, die sich in den letzten Jahren neben der abdominalen Variante etabliert hat.

Bei frühinvasiven Karzinomen wendet man diese Operation als therapeutische Option an. Dabei werden der Uterus, die Parametrien, zu denen hierbei Anteile des Lig. cardinale, des Lig. sacrouterinum (Rektumpfeiler) und des vesikozervikalen Ligaments (Blasenpfeiler) zählen, die Scheidenmanschette und das Parakolpium entfernt. Die Lymphadenektomie umfasst die Entfernung der pelvinen Lymphknoten. Die Entscheidung zur paraaortalen Lymphknotenentfernung ist nicht exakt festgelegt und wird daher individuell je nach Ergebnis des intraoperativen Schnellschnitts der pelvinen Lymphknoten gehandhabt. Eine Adnexektomie ist nicht vorgesehen, wird jedoch bei postmenopausalen Frauen in der Regel durchgeführt. Insgesamt kann die radikale Hysterektomie in ihrer Ausdehnung der zu entfernenden parametranen Strukturen individuell angepasst werden – dazu gibt es eine Klassifikation nach Piver in 5 Grade<sup>8</sup>. In Bezug auf die Therapie eines Zervixkarzinoms werden vor allem die radikale Hysterektomie Typ II (nach Wertheim) oder die Typ III-Technik (nach Latzko, Meigs und Mackenrodt) angewendet.



**Abbildung 5: Unterschiedliche Ausdehnung der Radikalität zur Behandlung des Zervixkarzinoms. a) transversal, b) vertikal. A Radikale Trachelektomie. B Radikale Hysterektomie Typ II. C Radikale Hysterektomie Typ III. 1 Blasenpfeiler, 2 Lig. Cardinale, 3 Rektumpfeiler. (Schneider and Köhler 2008)**

<sup>8</sup> Gynäkologie 2008, 41: 349-354

### **1.1.7. Nachsorge**

Das allgemeine Ziel der onkologischen Nachsorge ist die physische, psychische und soziale Rehabilitation. Die Nachsorge bei Patientinnen mit bzw. nach Zervixkarzinom wird individuell gehandhabt, wobei ein informatives Gespräch zusammen mit einer ausführlichen und strukturierten Anamnese sowie einer klinischen, symptomorientierten Untersuchung im Vordergrund stehen. Nur bei klinischem Hinweis oder berichteten Symptomen besteht Anlass zu einer apparativen Diagnostik. Ein Nephrosonogramm sollte jedoch immer durchgeführt werden, um eine neu aufgetretene rezidivverdächtige Harnstauung rechtzeitig zu erkennen. Genauso darf auch die Untersuchung der supraklavikulären oder inguinalen Lymphknoten nicht vergessen werden. Gerade in der Frühphase ist die regelmäßige Nachsorge wichtig, da die Mehrzahl der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärtherapie auftreten.

Zudem gehören neben der Früherkennung von Rezidiven und auftretenden Metastasen die Fortsetzung einer eventuellen Hormon- oder Zytostatikatherapie, die Behandlung von tumorbedingten Nebenwirkungen sowie die Tumordokumentation. Die Verlaufskontrolle mit Hilfe der Tumormarker SCC (beim Plattenepithelkarzinom) und CA 125 (beim adenösen Karzinom) ist nur dann sinnvoll, wenn diese primär erhöht waren.

## 2. Problemstellung

Die radikale Trachelektomie ist eine vergleichsweise junge und sehr anspruchsvolle Operationsmethode, die in der Therapie des Zervixkarzinoms etabliert, aber noch nicht als eine Routine-technik angesehen ist. Sie wird in der derzeitigen Leitlinie zur Behandlung des Zervixkarzinoms als Sonderfall aufgelistet und beschrieben, welcher in hochspezialisierten Zentren bei geeigneter Indikation und bei einem daraus erfolgenden Vorteil für die Patientin durchgeführt wird (AWMF online 2008).

Gebärmutterhalskrebs ist zwar eine Erkrankung, deren Inzidenz in der letzten Zeit rückläufig ist, dennoch bleibt er der zweithäufigste Tumor der Frau und betrifft immer jüngere, gebärfähige Frauen. Gerade deshalb wurde intensiv nach einer fertilitätserhaltenden, aber in onkologischer Sicht genauso effektiven Methode gesucht, die Patientinnen kurativ zu behandeln. Die Trachelektomie ist die Antwort der Gynäkologen auf dieses Problem. Sie wurde und wird auf verschiedene Weisen – laparoskopisch, vaginal oder laparoskopisch-vaginal – durchgeführt. Dargent beschrieb 1994 zuerst die vaginale Methode (Dargent, Brun et al. 1994). Schätzungsweise 48% der Frauen im gebärfähigen Alter mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms im frühen Stadium fallen in das Spektrum derer, welche die Kriterien der Behandlung mit einer Trachelektomie erfüllen (Sonoda, Abu-Rustum et al. 2004). Das Patientinnenkollektiv der hier vorliegenden Studie wurde per radikaler vaginaler Trachelektomie operiert. Die Studie von M. Einstein, K. Park et al. zeigte, dass sich sowohl die vaginale als auch die abdominale Vorgehensweise im Hinblick auf chirurgisches und onkologisches Outcome sehr ähnlich sind (Einstein, Park et al. 2009). Der wesentliche Unterschied bestand im Hinblick auf die Ausdehnung des parametranen Resektionsrandes.

Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. hat 1995 eine klinische Evaluation zur Überprüfung der Sicherheit dieser Operationsmethode nach onkologischen Gesichtspunkten bei Patientinnen mit Zervixkarzinom angeregt. 2006 hat Hertel et al. die Ergebnisse einer Studie mit 100 Patienten veröffentlicht (Hertel, Kohler et al. 2006). Er konnte in seiner Arbeit ein rezidivfreies Überleben von über 97% zeigen. Diese Studie wurde bis heute weitergeführt und ist Gegenstand meiner Arbeit. In der vorliegenden Arbeit soll daher das Outcome der Patientinnen vor allem unter onkologischen Gesichtspunkten betrachtet werden. Wichtig und bedeutend ist aber

auch das aktuelle und postoperative Befinden der einzelnen Patientinnen, welches nicht außer Acht gelassen wurde.

Folgende Fragen ergaben sich und sollen im Rahmen der vorliegenden Studie zum onkologischen Outcome nach Trachelektomie bei frühem invasiven Zervixkarzinom beantwortet werden:

- Wie hoch ist die Rezidivrate und gibt es beeinflussende Faktoren?
- Wie wurden Rezidive therapiert, falls sie auftraten?
- Wie hoch sind die kurativen Chancen bei einem Rezidiv?
- Wie hoch ist die Mortalität?
- Wie groß und in welcher Form treten Beeinträchtigungen auf, die den Patientinnen nach Therapie erhalten bleiben?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patientinnenkollektiv**

In der vorliegenden Studie wurden 225 Frauen mit einem invasiven Zervixkarzinom im Frühstadium betrachtet, welche in den Jahren 1995 bis 2010 mit einer radikalen vaginalen Trachelektomie einschließlich pelviner und parametraner Lymphonodektomie operiert wurden. In einigen Fällen wurden die paraaortalen Lymphknoten ebenfalls entfernt. Dies geschah bei 9 Patientinnen mit folgenden Merkmalen: ein Tumorstadium höher als FIGO 1B1 oder ein Adenokarzinom im Stadium FIGO 1B1, welche außerhalb der Studie operiert wurden, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Die Kohorte dieser Studie umfasst alle in Deutschland per RVT operierten Frauen. Diese Frauen wurden an vier unterschiedlichen Abteilungen für Gynäkologie operiert: unter Prof Schneider zunächst an der Universitätsklinik in Jena (1995 – 2004), ab Juli 2004 in den beiden Universitätskliniken, Benjamin Franklin und Campus Mitte, der Charité in Berlin. Des Weiteren finden sich im Kollektiv einige wenige Frauen, die von Prof. M. Possover in der Frauenklinik im St. Elisabeth-Krankenhaus Köln-Hohenlind behandelt wurden.

Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung sowie schriftlicher Einwilligung der Patienten präoperativ und noch einmal vor Befragung ihres postoperativen Zustands und Befindens.

### **3.2. Einschlusskriterien für die radikale vaginale Trachelektomie**

Es gibt einige Kriterien, die erfüllt sein müssen, damit vom Zervixkarzinom betroffene Frauen in die Studie aufgenommen werden und sich der genannten Operation unterziehen können: Zuerst einmal müssen die Frauen volljährig sein, also zum Zeitpunkt der Operation mindestens 18 Jahre alt. Das Wohlbefinden der Patientinnen (entspricht dem performance status) nach Einteilung der WHO muss kleiner oder gleich 2 sein. Alle Patientinnen haben ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der zu Studienzwecken zugelassenen Therapie präoperativ schriftlich gegeben. Außerdem muss das FIGO-Stadium, welches im Vorfeld entweder durch eine Biopsie oder Ko-

nisation histopathologischen gesichert wurde, 1A1, 1A2 oder 1B1 mit einer Tumorausdehnung kleiner 2cm im Durchmesser entsprechen. Die Tumorausdehnung unter 2 cm ist auch in früheren Studien als das wichtigste Kriterium identifiziert worden (Hertel, Köhler et al. 2006). Ebenso ist die histologische Differenzierung der Neoplasie zu beachten, da ein neuroendokriner Tumor ein Ausschlusskriterium darstellt: In dem betrachteten Kollektiv finden sich Adeno-, Plattenepithel- und adenosquamöse Karzinome. Zudem müssen die Frauen einen bestehenden Kinderwunsch haben, weil bei dieser Operation der Fertilitätserhalt als zu erreichendes Ziel im Vordergrund steht. Im Vorfeld sollte auch der Lymphknotenstatus geprüft werden, da befallene pelvine oder parametranne Lymphknoten als Ausschlusskriterium gelten sowie ein kombinierter Befall der lymphovaskulären und angiovasculären Räume. Wie in der Studie von Hertel et al. (Hertel, Kohler et al. 2003) gezeigt werden konnte, ist diese Kombination (L1 und V1) ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidives des Zervixkarzinoms. Nach dieser Erkenntnis wurden keine weiteren Patientinnen mehr mit genannter Konstellation, vor allem keine mit angiovasculärem Befall, in die Studie eingeschlossen. Außerdem soll im Vorfeld eruiert werden, ob der Absetzungsrand endozervikal 5 mm betragen kann und die Restzervix postoperativ mit einer Länge von mindestens 10 mm vorhanden ist. Des Weiteren werden Patientinnen ausgeschlossen, bei denen schwere Begleiterkrankungen bekannt sind, diejenigen, die schwanger sind, und Frauen, bei denen nodale oder andere Metastasen diagnostiziert werden sowie deren geschätzter Tumordurchmesser 2 cm übersteigt.

### **3.3. Follow-up**

Die Daten des Follow-up's, welche in der Zeitspanne zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 erhoben wurden, konnten durch Exploration der Patientinnen selbst sowie deren behandelnden Frauenärzten und den Akten der Hochschulambulanz der Charité, Campus Mitte, mittels Studienfragebogen ermittelt werden. Insgesamt wurden 225 Frauen operiert. Zur Auswertung standen die Daten von allen Patientinnen zur Verfügung und es konnten alle erreicht und befragt werden. Im Kollektiv kam es zu vier Todesfällen, welche jedoch bis zu ihrem Tod engmaschig betreut und untersucht wurden.



### 3.4. Datenerhebung

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden verschiedene Faktoren und Angaben aus den Krankenakten und Nachsorgebögen herausgesucht sowie für das aktuelle Befinden und die Beschwerden Fragebögen an die Frauen versendet oder telefonisch bearbeitet und ausgewertet.

Die folgenden Variablen wurden erstellt:

1. Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Operation
2. Datum der Operation
3. Stand der letzten Beobachtung / Nachsorge
  - Ist ein Rezidiv aufgetreten?
  - Falls ja,
    - das Datum der Rezidivdiagnose
    - Rezidiv-Lokalisation
    - Therapie bei Rezidiv
    - Lebt die Patientin?
    - Todesursache
    - Sterbedatum
  - Ist eine Rezidiv-Dysplasie aufgetreten?
  - Falls ja,
    - Datum Rezidiv-Dysplasie
4. Größe der Patientin
5. Gewicht der Patientin
6. Gesamtanzahl der entnommenen Lymphknoten
7. Wenn paraaortale Lymphonodektomie erfolgte, die Anzahl der paraaortal entnommenen Lymphknoten
8. Gab es positive, also tumorinfiltrierte Lymphknoten?
  - Falls ja, die genaue Lokalisation des/der positiven Lymphknoten
9. präoperative Diagnostik
  - Wurde eine Konisation durchgeführt?
  - Gab es eine R1-Situation bei Konisation?
  - Wurde eine Biopsie durchgeführt?

- Wurde im Vorfeld eine Kürettage gemacht?
10. Kam es zu intraoperativen Komplikationen?
- Trat eine Blutung auf?
  - Gab es eine Blasenverletzung?
  - Kam es zu einer Ureterverletzung?
  - Erfolgte eine Darmverletzung?
  - Entwickelte sich ein Emphysem?
  - Kam es zu einer Gefäßverletzung?
  - Musste die Patientin auf die Intensivstation aufgenommen werden?
  - Sonstige Komplikationen
11. Ergaben sich postoperative Komplikationen?
- Nachblutung
  - Revision
  - Harnwegsinfektion
  - Fieber
  - Sonstiges
12. Datum der Entlassung
13. Welches FIGO-Stadium wurde bei der Patientin diagnostiziert?
14. Liegt ein Plattenepithelkarzinom oder ein Adenokarzinom vor?
15. Gibt es einen Befall der lymphovaskulären (L) oder angiovasculären (V) Räume?
16. Das histologische Grading des Tumors
17. Zeitraum des Follow-ups
- Wurde die Nachsorge in Berlin durchgeführt?
  - Gab es Auffälligkeiten bei der Miktion oder Obstipation?
  - Bestand ein Lymphödem?
  - Gab es Sensibilitätsstörungen?
  - Entwickelte sich eine Zervixstenose?
  - Berichtete die Patientin von Blutungsstörungen?
  - Ergab sich eine Dyspareunie?
  - Bestanden Schmerzen?

### **3.5. Statistische Auswertung**

Die durch das Aktenstudium und die Befragungen erhobenen Daten wurden anonymisiert und zahlreichen statistischen Untersuchungen unterzogen. Es wurden die Programme „SPSS“, PASW Statistics 18.0, und SAS für die statistische und graphische Auswertung verwendet.

Sowohl die Daten des krankheitsfreien als auch des Gesamtüberlebens wurden mit Hilfe der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientinnencharakteristika

#### 4.1.1. Anzahl der Patientinnen

Die Patientinnen, welche zwischen März 1995 und Mai 2010 mittels radikaler vaginaler Trachelektomie operiert wurden, verteilen sich wie in Abbildung 1 dargestellt über den Analysezeitraum.

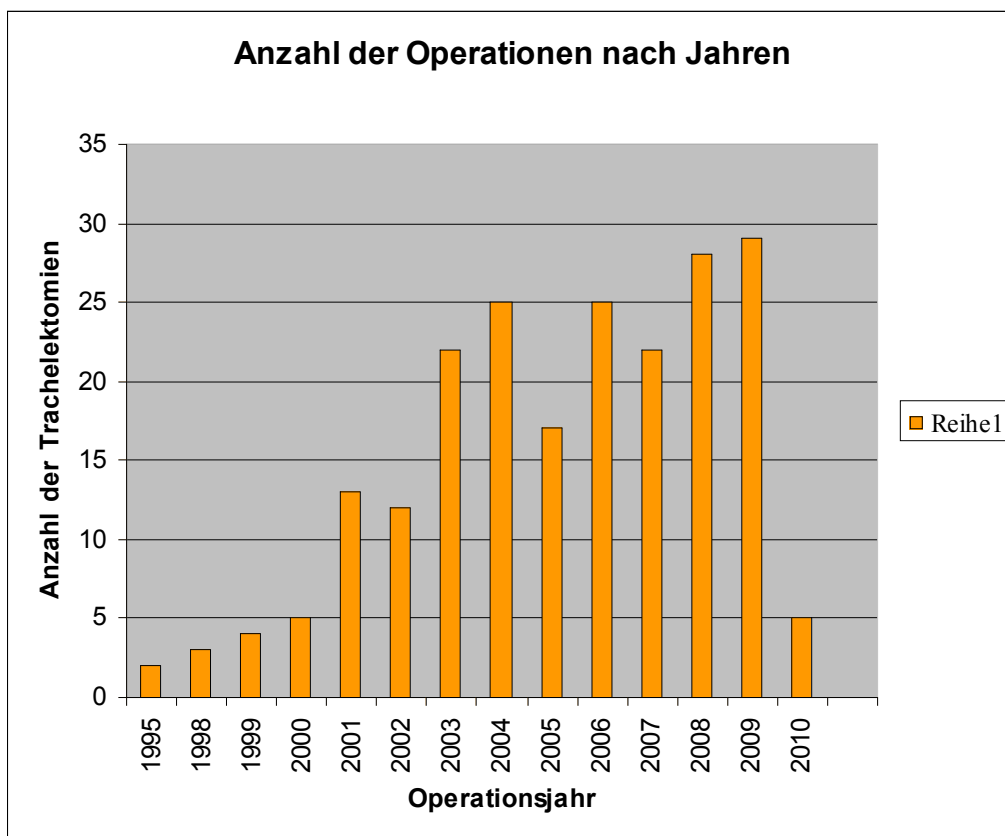


Abbildung 6: Anzahl der Trachelektomien von März 1995 bis Mai 2010 über die Jahre verteilt

### 4.1.2. Altersverteilung

Das Alter der Patientinnen erstreckt sich von 21 Jahren bis 48 Jahren. Das mittlere Alter des Kollektivs liegt bei 32 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,5. Der mittlere BMI des Kollektivs liegt bei 22,4. Die älteste Patientin der Studie war zum Zeitpunkt der Operation 48 Jahre alt; sie verweigerte rigoros die Therapie mittels radikaler Hysterektomie und beharrte auf einer fertilitätserhaltenden Therapieoption. Alle anderen Patientinnen waren zum Operationsdatum nicht älter als 44 Jahre.

Die folgende Abbildung veranschaulicht die Altersverteilung der Frauen:

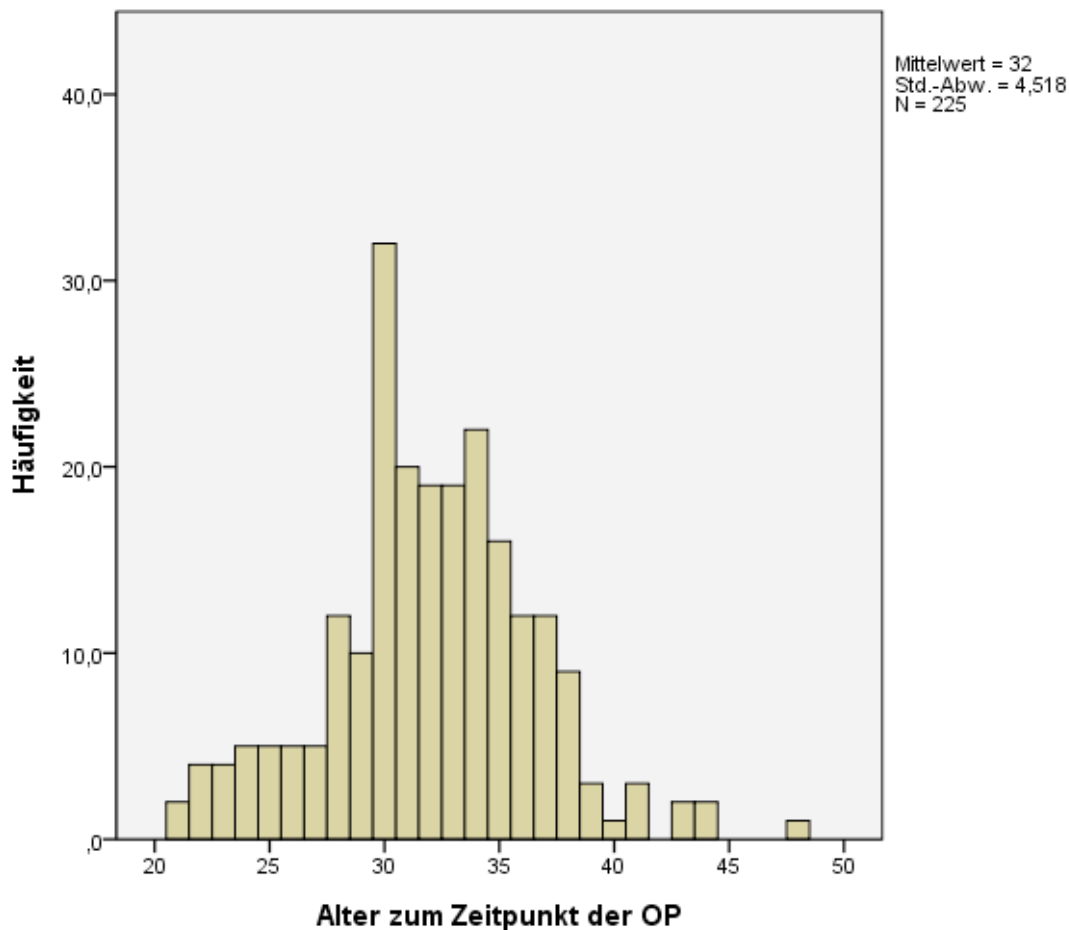


Abbildung 7: Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt der Operation

### 4.1.3. Histologische Differenzierung des Tumors

In der Studie verteilen sich die Tumorstadien wie folgt: von den 212 Frauen haben 34 (16%) Patientinnen das Stadium FIGO 1A1, L1, in 47 (22.2%) Fällen wurde ein FIGO 1A2 diagnostiziert, und 131 (61,8%) Patientinnen hatten einen Tumor FIGO 1B1, dessen Größe kleiner 2 cm war. 154 Patientinnen (72,6%) haben histopathologisch ein Plattenepithel-, 55 (26%) von ihnen ein Adenokarzinom und bei 3 (1,4%) fand man ein adenosquamöses Karzinom der Zervix uteri.

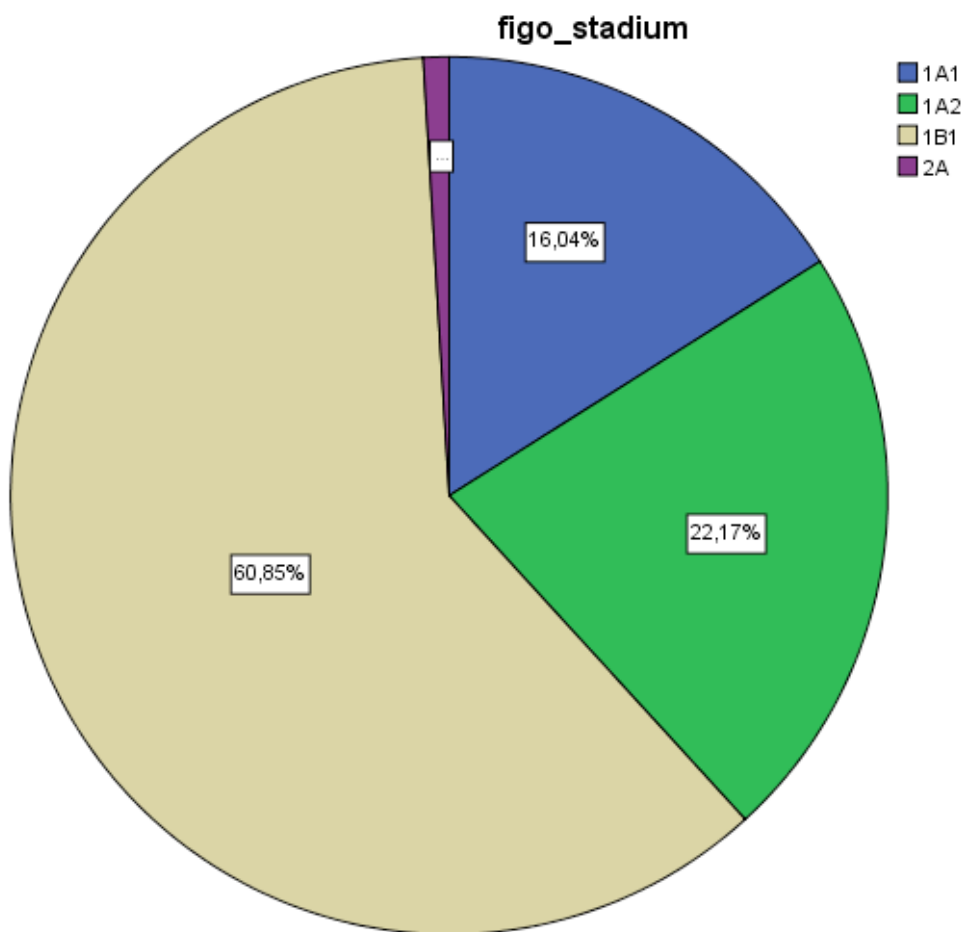


Abbildung 8: prozentuale Verteilung der FIGO-Stadien

Einen positiven lymphovaskulären Befall konnte man bei 61 Frauen (28,8%) nachweisen.

Hinsichtlich des Gradings zeigt sich folgende Verteilung: Mit 69,3% (147 Frauen) ist das mäßig differenzierte Zervixkarzinom (G2) am häufigsten vertreten. Bei 22 (10,4%) Patientinnen wurde ein G1-Stadium diagnostiziert und 43 (20,3%) hatten einen schlecht differenzierten Tumor (G3). Aus den Daten ergibt sich jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Stadium des Tumors und dem Grading (0,243 nach Pearson).

#### **4.1.4. Präoperative Diagnostik**

Das invasive Zervixkarzinom wurde bei den Patientinnen auf zwei Arten histopathologisch gesichert. 202 (95,3%) der Patientinnen bekamen vor der radikalen vaginalen Trachelektomie eine Konisation, bei 10 (4,7%) von ihnen wurden lediglich Knipsbiopsien durchgeführt.

Bei 69 (34,1%) Frauen aus dem Kollektiv, welche zuvor eine Konisation hatten, wurden tumorinfiltrierte Absetzungsränder des Kegels gefunden.

<b>Anzahl der Patientinnen</b>	212
<b>Alter</b> (Mittel; Standardabweichung(SD))	31.9 (4.5; 21-48)
<b>Body-Maß-Index</b> (Mittel, SD)	22.4 (3.2)
<b>Stadium</b>	
IA1 L1	34 (16.0%)
IA2	47 (22.2%)
IB1	131 (61.8%)
<b>Lymphovaskuläre Infiltration</b>	61 (28.8%)
<b>Grading</b>	
G1	22 (10.4%)
G2	147 (69.3%)
G3	43 (20.3%)
<b>Histologischer Tumor-Typ</b>	
Plattenepithelkarzinom	154 (72.6%)
Adenokarzinom	55 (26%)
Adenosquamöses Karzinom	3 (1.4%)
<b>Konisation</b>	202 (95.3%)
<b>Knipsbiopsie</b>	10 (4.7%)

**Tabelle 2: Demographische und histopathologische Einzelheiten der 212 Frauen, die zwischen 1995 und 2010 mittels RVT therapiert wurden.**

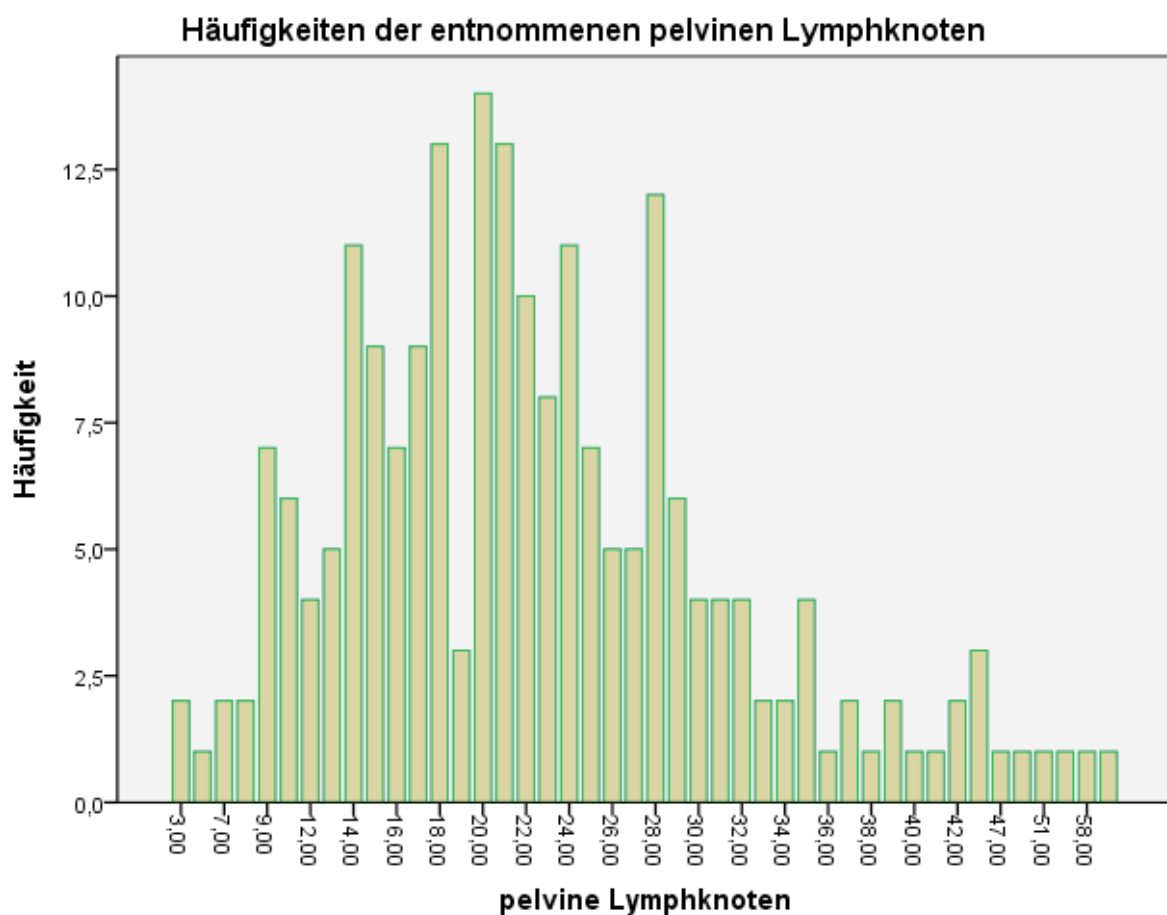
#### **4.1.5. Operation**

Bei den ersten 7 (3,3%) Patientinnen wurde zusätzlich zur pelvinen Lymphadenektomie eine paraaortale Lymphknotenentfernung durchgeführt. Dabei wurden im Schnitt 6 Lymphknoten entfernt, wobei mit 4 Lymphknoten die wenigsten und mit 19 die höchste Anzahl bei einer Patientin entfernt wurden. Alle 212 Frauen bekamen eine pelvine Lymphadenektomie, bei der im Schnitt 22,7 Lymphknoten entfernt wurden mit einer Standardabweichung von 9,7.

Die paraaortale Lymphonodektomie wurde im weiteren Verlauf nicht mehr standardmäßig durchgeführt, da sie keinen größeren therapeutischen Nutzen aufweisen konnte. Die pelvine



Lymphonodektomie ist jedoch von großem Wert und bestimmt das weitere Operationsverfahren. Deshalb werden die extrahierten Lymphknoten zuerst intraoperativ zur Schnellschnittuntersuchung geschickt, um bei Tumorfreiheit die radikale vaginale Trachelektomie weiter durchzuführen oder gegebenenfalls auf eine andere Operationsvariante zu konvertieren. Die genaue Anzahl der dabei entfernten Lymphknoten wirkt sich jedoch nicht auf das onkologische Ergebnis aus. Es wird nun auch schon darüber diskutiert, ob das Sentinel-Lymphknoten-Konzept beim Zervixkarzinom anwendbar ist (Schneider 2010). Die Sentinelstudie Uterus XII der „Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie“ (AGO) prüft diese Erkenntnis in einer prospektiven randomisierten Studie, bei der die Sicherheit und die Lebensqualität der Patientinnen evaluiert wird (Schneider 2010).



**Abbildung 9: Häufigkeiten der entnommenen Lymphknoten**

#### 4.1.6. Intraoperative Komplikationen

Insgesamt ergaben sich keine schwerwiegenden Komplikationen. Während der Operation traten in 6 (2,8%) Fällen leichte Komplikationen auf: 2 Patientinnen hatten eine intraoperative Blutung, welche einer diffusen Venenblutung entsprach. Diese konnte aber bei beiden Fällen gut und schnell lokalisiert und gestillt werden. Bei 3 (1,4%) Frauen wurde die Blase während des vaginalen Teiles der Trachelektomie verletzt. In einem Fall trat während der Operation ein embolisches Ereignis in der Arteria iliaca externa auf, welches aber sofort erfolgreich embolektomiert wurde. Ureter- oder Darmverletzungen kamen nicht vor.

<b>Intraoperativ</b>	<b>6 (2.8%)</b>
Blutung	2 (1%)
Blasenperforation	3 (1.4%)
Embolus der Arteria iliaca externa	1 (0.4%)

**Tabelle 3: intraoperativ aufgetretene leichte Komplikationen**

#### 4.1.7. Stationärer Aufenthalt

Die mittlere Aufenthaltsdauer, welche die Frauen in der Klinik verbrachten, betrug 9 Tage. Die zugehörige Standardabweichung liegt bei 4. Somit gab es Frauen, die schon nach drei postoperativen Tagen entlassen wurden, aber auch einen Fall, bei dem die Patientin noch 24 Tage nach der Trachelektomie im Krankenhaus verweilen musste.

	N	Anzahl
<b>Kurzfristige postoperative Komplikationen</b>	<b>212</b>	<b>27</b>
Nachblutung	212	2
Revision	212	3
Harnwegsinfektion	212	5
Fieber	212	2
Sonstiges	212	20

**Tabelle 4: kurzfristig postoperativ aufgetretene Probleme**

#### **4.1.8. Postoperative Komplikationen**

In 16 (7,5%) Fällen traten postoperative Komplikationen auf. 5 (2,3%) Patientinnen brauchten während des stationären Verlaufs eine weitere Operation; 2 (0,9%) davon bekamen eine postoperativ aufgetretene Blutung, 2 (0,9%) weitere entwickelten eine retroperitoneale Lymphozele sowie eine Patientin, bei der sich eine leichte Darmobstruktion entwickelte. Alle diese beschriebenen Komplikationen konnten laparoskopisch therapiert werden.

Zwei (0,9%) Frauen erlitten eine akute pulmonale Embolie, bei einer (0,5%) trat ein Harnverhalt ein, der zwei Wochen anhielt. Weitere zwei (0,9%) Patientinnen entwickelten nach der Operation Fieber bei einem nicht auffindbaren Infektionsherd. Zudem traten 6 Blasenentzündungen auf, die sich im Laufe des stationären Aufenthalts zeigten.

<b>Postoperativ</b>	<b>16 (7.5%)</b>
Postoperative Blutung	2 (0.9%)
Lymphozele	2 (0.9%)
leichte Darmobstruktion	1 (0.5%)
Pulmonale Embolie	2 (0.9%)
Harnverhalt	1 (0.5%)
Fieber	2 (0.9%)
Blasenentzündung	6 (2.8%)

**Tabelle 5: längerfristig postoperativ aufgetretene Komplikationen**

#### **4.1.9. Beschwerden, die im weiteren Verlauf beobachtet wurden**

Im Laufe der weiteren Beobachtung und Nachsorge wurden keine weiteren schweren Komplikationen beobachtet. Die Beschwerden, welche von den Frauen am häufigsten angegeben wurden, sind ein zeitweilig auftretendes mildes Lymphödem der Beine (51 Patientinnen, entsprechend 21,7%). Sensibilitätsstörungen des Nervus genitofemoralis und Nervus obturatorius in der Leisten- und Oberschenkelregion wurden von 46 (21,7%) beklagt. Des Weiteren wurden bei 13 (6%) Frauen Blasenfunktionsstörungen im Sinne von leichter Inkontinenz oder Harnverhalt festgestellt. Eine Stenose des Zervikalkanals wurde im Rahmen der Nachsorge und weiteren Kontrolle bei 27 (12,7%) Frauen diagnostiziert und therapiert. Zudem beklagten 6,6% (14) der Frauen intermittierende Schmerzen im Bauch, die sehr wahrscheinlich durch mögliche Adhäsionen aufgrund des laparoskopischen Eingriffs aufgetreten und dadurch erklärbar waren. 5,2% (11) der Frauen gaben eine Dyspareunie an, die postoperativ aufgetreten ist und zuvor nicht bekannt war.

Nach der radikalen vaginalen Trachelektomie können Veränderungen der Periodenblutung auftreten: Diese äußern sich im Hinblick auf Stärke, Dauer und Zeitpunkt im Gegensatz zur gewohnten Situation vor der Operation. Diese Unterschiede, meist persönlich nicht als störend empfunden, wurden von 17% (36) der Frauen berichtet. Es gab jedoch keinen Fall, bei dem es entweder zu einer schweren behandlungsbedürftigen Hypermenorrhoe kam oder eine permanente Blutung auftrat.

<b>Follow up</b>	
Mildes Beinödem	51 (24.1%)
Sensibilitätsstörung	46 (21.7%)
Blasenfunktionsstörung	13 (6%)
Isthmusstenose	27 (12.7%)
Abdominale Beschwerden	14 (6.6%)
Dyspareunie	11 (5.2%)
Änderung der Menstruation	36 (17%)

**Tabelle 6: Beschwerden, die während des weiteren Follow-ups auftraten**

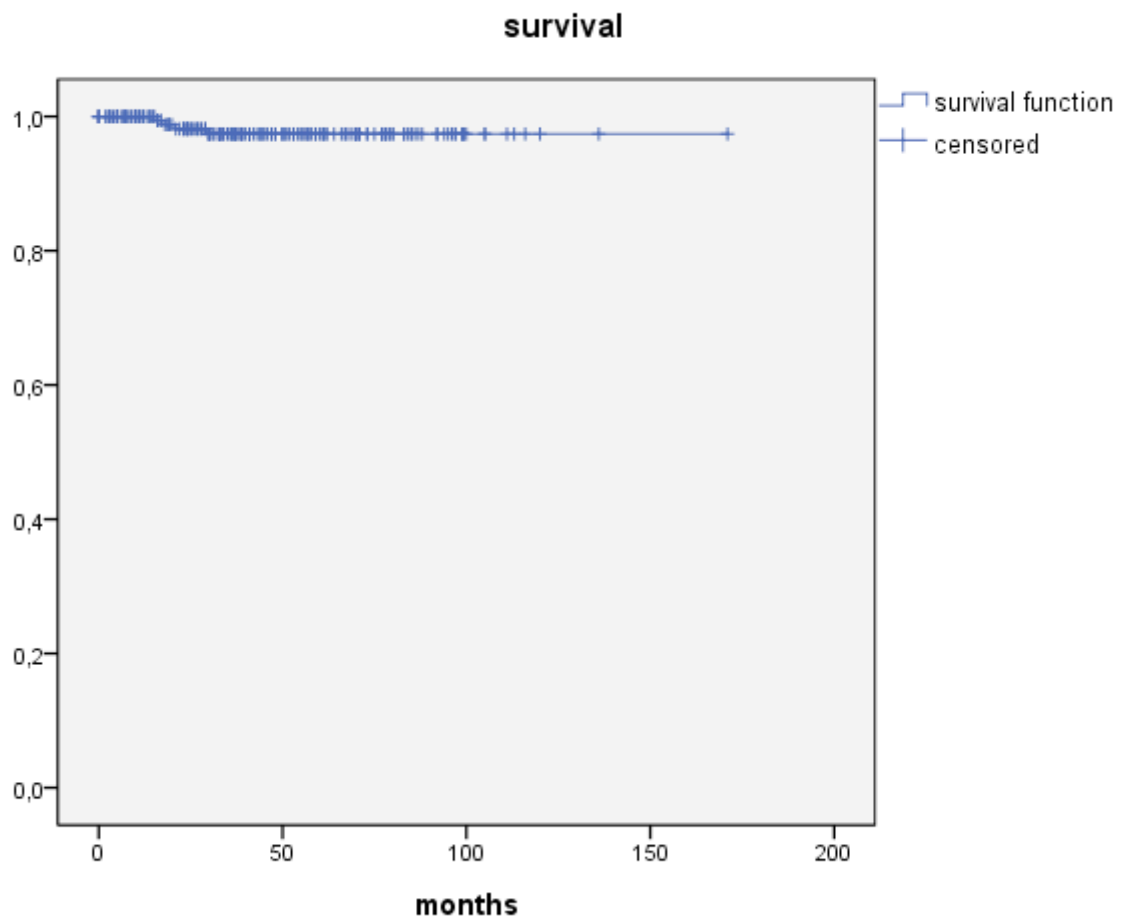
## **4.2. Follow up**

Das Beobachtungsintervall nach Therapie mittels radikaler vaginaler Trachelektomie erstreckt sich von 0 bis 171 Monaten, abhängig hauptsächlich davon, wie lange das individuelle Operationsdatum der einzelnen Frauen schon zurück liegt. Im Mittel ergibt das eine Nachsorgezeit von 37 Monaten. 115 der im Protokoll erfassten Patientinnen kommen regelmäßig in die Nachsorge-Sprechstunde für Trachelektomie-Patienten in die Hochschulambulanz der Charité Campus Mitte.

8 (3,8%) Patientinnen, welche im Rahmen des Studienprotokolls operiert und behandelt wurden, entwickelten im weiteren Verlauf ein Rezidiv ihres Zervixkarzinoms. Bei 5 von diesen 8 Fällen trat das Rezidiv innerhalb des ersten Jahres postoperativ auf. Die Lokalisation des wieder aufgetretenen Tumors unterschied sich dabei folgendermaßen: bei 3 Frauen wurden Tumorzellen in dem nach der Trachelektomie übrig gebliebenen Rest der Zervix diagnostiziert, da ein Zervixstumpf von mindestens 10 mm angestrebt wird, um den Frauen eine möglichst sichere Schwangerschaft zu ermöglichen. 4 Patientinnen hatten einen malignen Befund an der Beckenwand und bei einer wurde ein Befall des Restes des Gebärmutterhalses sowie des Corpus uteri festgestellt. Wie auch schon bei Hertel et al. (Hertel, Kohler et al. 2006) beschrieben, trat ein

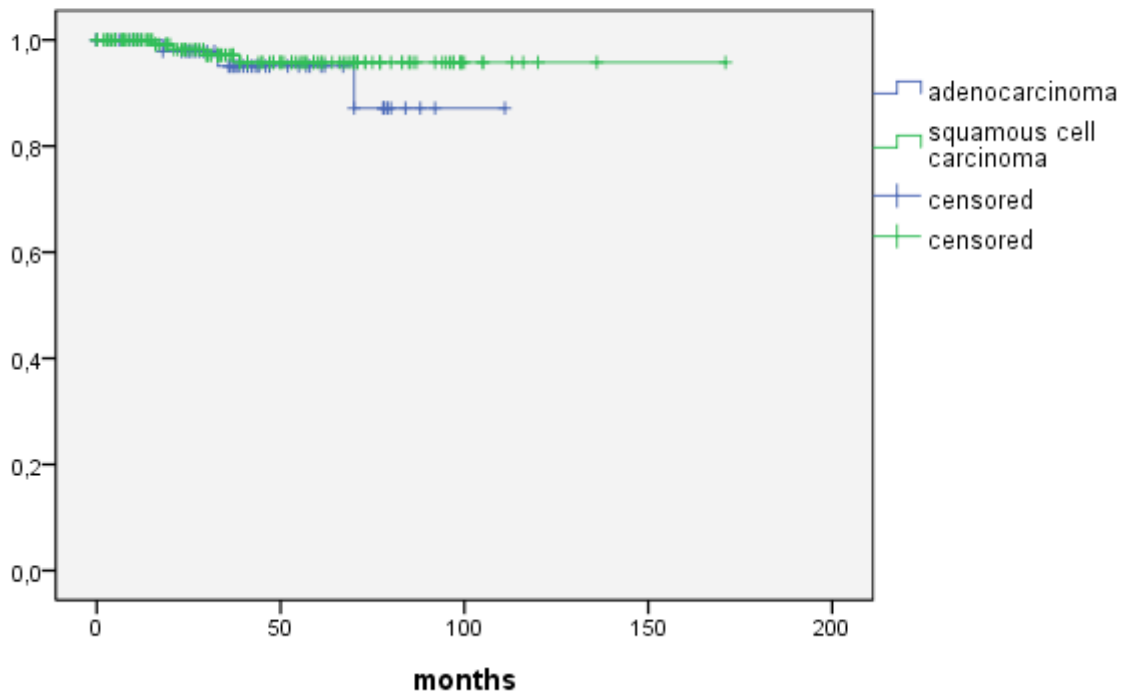
Rezidiv bei einer Patientin auf, die 24 Monate nach der Trachelektomie ein Adenokarzinom in situ der Zervix entwickelte. Sie verweigerte die Hysterektomie als therapeutische Option, stattdessen wurde eine Konisation des Zervixstumpfes vorgenommen. 10 Monate nach dem Auftreten des in situ Karzinoms entwickelte sich dieses weiter zu einem invasiven Adenokarzinom. Bei einer anderen Frau wurden bei der histologischen Aufarbeitung des Trachelektomiepräparates am endozervikalen Absetzungsrand Zellen eines Carcinoma in situ gefunden. Auch sie verweigerte die Hysterektomie als weitere notwendige Behandlung und nach nur 4 Monaten wurde bei einer Kürettage des Zervikalkanals und Uterus im Gewebematerial ein invasives Karzinom diagnostiziert.

4 dieser 8 Frauen starben aufgrund des aufgetretenen Rezidivs ihres Primärtumors, von diesen Patientinnen drei bereits innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Trachelektomie. Dies entspricht 1,9% der eingeschlossenen Patientinnen. Demzufolge ergibt sich ein krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben von 96,6%. Die Gesamtüberlebensrate der ersten 5 Jahre des betrachteten Patientinnenkollektivs beträgt 97,4%. Vergleicht man die rezidivfreien Überlebensraten im Hinblick auf den histologischen Typ des Tumors, gibt es keine signifikanten Unterschiede im wiederholten Auftreten eines Zervixkarzinoms; sowohl Frauen mit Adenokarzinom als auch Plattenepithelkarzinom haben annähernd dieselbe Überlebensrate (log-rank test:  $p=0,396$ ).



**Abbildung 10: Gesamtüberleben nach einer mittleren Beobachtungszeit von 37 Monaten (0-171) bei 212 Patientinnen, welche mit RVT gemäß Protokoll behandelt wurden: Die Gesamtüberlebensrate nach 5 Jahren liegt bei 97,4%.**

### Recurrence free survival



**Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben nach einer mittleren Beobachtungszeit von 37 Monaten (0-171) bei 212 Patientinnen, welche gemäß Protokoll mit einer RVT behandelt wurden: Patientinnen mit Adenokarzinom sowie Plattenepithelkarzinom werden extra aufgeführt. Es gibt keinen signifikanten Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen den histologisch unterschiedlichen Karzinomtypen ( $p=0,396$ , log-rank Test).**

Von Relevanz sind jedoch nicht nur die aufgetretenen invasiven Rezidive, sondern ebenso die Vorstufen eines solchen: Eine zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) wurde im Beobachtungsverlauf bei 11 Frauen gefunden. Dies entspricht 5,6% der Patientinnen, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Eine histologisch höhergradige Läsion (CINIII) wurde bei sieben der elf Patientinnen festgestellt. Unter diesen Frauen mit einer Dysplasie entschieden sich drei für eine Hysterektomie und weitere drei für eine Konisation. Eine entwickelte mit der Zeit ein Adenocarcinoma in situ, welches mit einer Konisation therapiert wurde. 10 Monate später wurde bei ihr ein invasives Rezidiv ihres Tumors diagnostiziert.



### 4.3. Rezidive

Ich werde nun noch einmal näher auf die aufgetretenen Rezidive eingehen:

Bei der ersten Patientin wurde nach vier Monaten postoperativ Tumormasse gefunden. Sie wurde vor der radikalen vaginalen Trachelektomie mit einem adenosquamösen Karzinom der Zervix im Stadium pT1a2 diagnostiziert. Sie hatte weder befallene Lymphknoten oder Metastasen noch einen Befall der angiovasculären oder lymphovaskulären Räume. Der Differenzierungsgrad des Tumors wurde von den Pathologen als mäßig (G2) eingestuft. Das Rezidiv wurde am Rest der operierten Zervix entdeckt. Daher schloss sich für diese Patientin als Therapie eine radikale Hysterektomie sowie nachfolgende Radiochemotherapie an. Sie hat dieses Rezidiv mit dieser zweiten Behandlung gut überstanden und lebt bis heute weiterhin rezidivfrei. Die Möglichkeit, schwanger zu werden, ist ihr allerdings damit verwehrt.

Die zweite Patientin, bei der postoperativ ein Rezidiv aufgetreten ist, hat dieses nicht überlebt. Sie wurde mit einem Plattenepithelkarzinom im Stadium pT1b1 in die Studie aufgenommen. Es zeigte sich präoperativ ein tumoröser Befall der angiovasculären Räume, jedoch nicht der lymphovaskulären oder der Lymphknoten. Nach 25 Monaten wurde bei ihr das Rezidiv an der Beckenwand diagnostiziert. Bei ihr wurde im Anschluss an das Auffinden von Tumorgewebe eine radikale Hysterektomie durchgeführt mit darauf folgender Chemotherapie und Bestrahlung. Diese zweite Therapie verhalf dieser Frau zu weiteren vier Monaten Lebenszeit, bevor sie aufgrund ihres Tumors verstarb.

Das Rezidiv bei der dritten Patientin trat erst relativ spät im weiteren Verlauf auf. Nach fast 3 Jahren (34 Monaten) wurde bei ihr ein Rezidiv ihres Adenokarzinoms festgestellt. Sie wurde präoperativ mit einem mäßig differenzierten pT1b1-Tumor eingeschlossen, der zwar Tumorzellen im lymphovaskulären Raum, jedoch keinen angiovasculären oder Lymphknoten-Befall aufzeigte. Bei ihr trat das invasive Rezidiv am Zervixstumpf auf und wurde ausschließlich mit einer radikalen Hysterektomie therapiert. Sie lebt rezidivfrei und ohne Beschwerden bis zum Ende des Erfassungszeitraumes der Studie.

Die vierte Patientin, bei der postoperativ erneut invasiv wachsendes Gewebe ihres Primärtumors gefunden wurde, ist nicht mehr am Leben. Sie wurde präoperativ mit einem Tumor des Gebä-

mutterhalses im Stadium pT1b1 ohne jegliche weitere Faktoren wie einem Befall der lympho- oder angiovasculären Räume diagnostiziert. Histologisch war das Karzinom jedoch schlecht differenziert (G3). Nach 7 Monaten wurde ein erneuter Tumorherd am Rest der Zervix sowie im Corpus uteri gefunden. Aufgrund der schon fortgeschritteneren Ausbreitung folgte auf diesen Fund eine Exenteration mit anschließender Radiochemotherapie. 15 Monate nach dieser zweiten Operation und Therapie ist die Patientin an den Folgen ihres Tumors verstorben.

Das fünfte Rezidiv, das nach einem knappen Jahr (11 Monate) in der Nachsorge diagnostiziert wurde und am Beckenrand lokalisiert war, trat bei einer Frau mit einem ursprünglichen Adenokarzinom auf. Dieses war ein mäßig differenzierter Tumor im Stadium pT1b1 pN0 M0 L0 V0. Auch sie erhielt im Anschluss an den Befund eine radikale Hysterektomie zusammen mit einer Radiochemotherapie. 8 Monate nach der Diagnose des Rezidives, entsprechend 19 Monate nach der Trachelektomie verstarb sie.

Nach nur 3 Monaten postoperativ wurde bei der sechsten Patientin ein Rezidiv gefunden. Sie wurde mit einem mäßig differenzierten Adenokarzinom pT1b1 ohne jegliche weitere prognose-relevanten Faktoren in die Studie aufgenommen. Bei ihr war das Rezidiv am Stumpf der operierten Zervix lokalisiert. Als anschließende weitere Therapie reichte die radikale Hysterektomie aus aufgrund des frühen und begrenzten Befundes. Ihr geht es weiterhin gut und sie lebt ohne das bisherige Auftreten eines weiteren Rezidives ihres Primärtumors.

Sehr spät im Beobachtungsverlauf wurde das siebte Rezidiv bei einer der operierten Frauen festgestellt. Das neu gebildete Tumorgewebe an der Beckenwand trat nach 40 Monaten postoperativ auf. Sie wurde mit einem mäßig differenzierten Plattenepithelkarzinom im Stadium pT1b1 pN0 M0 L1 V0 in die Studie eingeschlossen. Bei ihr wurde, wie es Standard ist bei einem nicht fortgeschrittenen Rezidiv, als kurative Zweittherapie eine radikale Hysterektomie sowie eine daran anschließende Radiochemotherapie durchgeführt.

Die achte Patientin, bei der im Verlauf ein Rezidiv diagnostiziert wurde, ist an den Folgen dieses Auftretens gestorben. 5 Monate nach Therapie mittels radikaler vaginaler Trachelektomie wurde bei ihr ein Rezidiv ihres plattenepithelialen Zervixkarzinoms festgestellt. Dieses befand sich präoperativ im Stadium pT1a2, zeigte weder einen Befall der lympho- noch der angiovasculären Räume, war jedoch histologisch schlecht differenziert (G3). Das Tumorgewebe war an der Beckenwand lokalisiert und wurde im Anschluss an die Diagnose mit einer radikalen Hysterektomie

mie und folgender Radiochemotherapie behandelt. 11 Monate nach Auftreten des Rezidives verstarb diese Patientin.

Es trat noch bei einer weiteren Frau ein Rezidiv auf, welche zuerst in die Studie eingeschlossen, dann jedoch im Weiteren nicht den Kriterien des Studienprotokolls entsprach und aus den Berechnungen herausgenommen wurde. Sie hatte präoperativ ein gut differenziertes Adenokarzinom im Stadium pT1b1 pN0 M0 L0 V0, welches allerdings einen Durchmesser von über 2 cm aufwies. Nach eineinhalb Jahren wurde ein Rezidiv diagnostiziert, welches sowohl am noch übrig gebliebenen Rest des Gebärmutterhalses als auch in den Ovarien lokalisiert war. Bei ihr wurde anschließend eine radikale Hysterektomie mit Adnexen sowie eine Chemotherapie durchgeführt. Es geht ihr in Folge der kurativen Therapie ihres Rezidives gut.

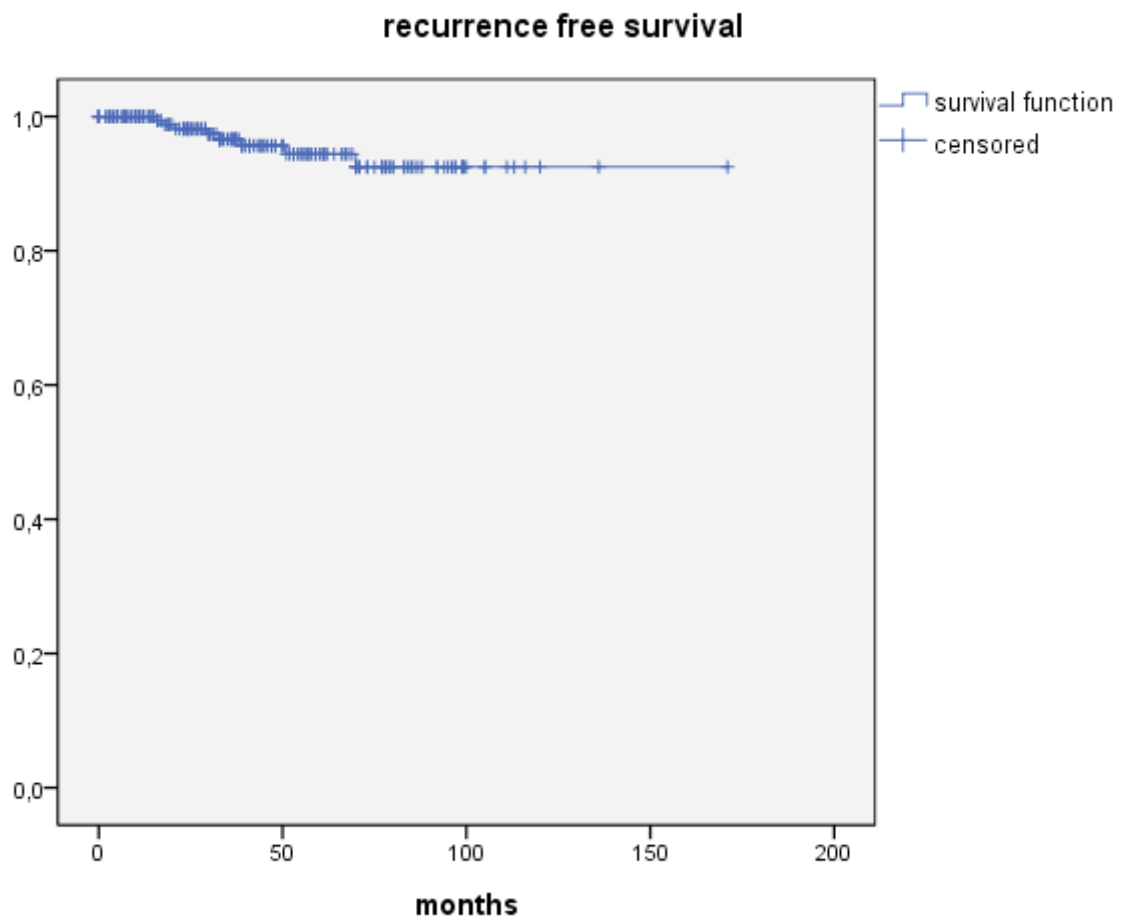
Im Folgenden sind tabellarisch die während des Beobachtungsintervalls aufgetretenen Rezidive in der Studienkohorte aufgeführt:

Rezidiv (n)	Zeit bis zum Auftreten des Rezidives	* Monate bis zum Tod	Stadium	Lokalisation	Therapie
1	4		Adenosquam. pT1a2 pN0 M0 L0 V0 G2	Zervix	Radikale Hysterektomie, Radiochemotherapie
2*	25	*29	Plattenepith. pT1b1 pN0 M0 L0 V1 G2	Beckenwand	Radikale Hysterektomie, Radiochemotherapie
3	34		Adeno. pT1b1 pN0 M0 L1 V0 G2	Zervix	Radikale Hysterektomie
4*	7	*22	Plattenepith. pT1b1 pN0 M0 L0 V0 G3	Zervix/Corpus uteri	Exenteration, Radiochemotherapie
5*	11	*19	Adeno. pT1b1 pN0 M0 L0 V0 G2	Beckenwand	Radikale Hysterektomie, Radiochemotherapie
6	3		Adeno. pT1b1 pN0 M0 L0 V0 G2	Zervix	Radikale Hysterektomie
7	40		Plattenepith. pT1b1 pN0 M0 L1 V0 G2	Beckenwand	Radikale Hysterektomie, Radiochemotherapie
8*	5	*16	Plattenepith. pT1a2 pN0 M0 L0 V0 G3	Beckenwand	Radikale Hysterektomie, Radiochemotherapie
9**	18		Plattenepith. pTb1(>2cm) pN0 M0 L0 V0 G1	Zervix und Ovarien	Radikale Hysterektomie mit Adnexen, Radiochemotherapie

\* Tod bedingt durch das Rezidiv

\*\* Nicht entsprechend des Protokolls

**Tabelle 7: Rezidive, die im Laufe der Beobachtung auftraten**



**Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten (0-171) für 212 Patientinnen, welche gemäß Protokoll mit einer RVT behandelt wurden. Die 5-Jahre-rezidivfreie Überlebensrate liegt bei 94,4%, die Rezidivrate bei 5,7% (95%KI: 1,3-10,1).**

## 5. Diskussion

### 5.1. Ziel der Studie

In den Industrieländern steht trotz der guten Infrastruktur des Gesundheitswesens und der eingeführten Screening- und Vorsorgeprogramme Gebärmutterhalskrebs an siebter Stelle, was das Auftreten von Karzinomen betrifft (Arbyn M 2007). Beinahe 15% aller auftretenden Zervixkarzinome betreffen in der heutigen Zeit Frauen in gebärfähigem Alter unter 40 Jahren (Covens, Rosen et al. 2001). Unter den chirurgisch behandelten Zervixkarzinomen im Stadium 1b finden sich sogar 45% der Frauen im gebärfähigen Alter. Genauso wenig darf die Entwicklung der letzten Jahre außer Acht gelassen werden, in der sich die demographische Entwicklung hin zu immer älter werdenden Müttern und Erstgebärenden verschoben hat. Aus diesen beispielhaften Aspekten lässt sich erkennen, dass eine fertilitätserhaltende chirurgische Therapie der frühen invasiven Krebsstadien immer bedeutender und notwendiger wird. Auch auf die individuelle Lebensqualität nach einer überstandenen Krebserkrankung wird von gesellschaftlicher und sozial-individueller Seite her sowohl ein größeres Augenmerk gelegt als auch ein höherer Anspruch gestellt. Die Erhaltung der Fertilität ist eines der ausschlaggebenden Kriterien für eine gute und persönlich zufrieden stellende Lebensqualität bei jungen Frauen. Außerdem hat die Infertilität, welche auf eine Krebserkrankung zurückzuführen ist, einen sehr großen psychosozialen Einfluss auf diejenigen Frauen, welche nach einer Therapie von malignen gynäkologischen Tumoren oft unter Depressionen und sexuellen Funktionsstörungen leiden (Corney, Crowther et al. 1993; Carter, Rowland et al. 2005; Alexander-Sefre, Chee et al. 2006). Daher ist die fertilitätserhaltende Variante der chirurgischen Therapie des Zervixkarzinoms von großem individuellem und gesellschaftspolitischem Nutzen.

Seitdem Daniel Dargent 1986 die erste radikale vaginale Trachelektomie durchführte als eine gebärmuttererhaltende Operation und Therapie bei Frauen mit einem frühinvasiven Zervixkarzinom, wurden in den folgenden Jahren noch weitere chirurgische Methoden erprobt und etabliert. Dazu gehören im klinischen Alltag die abdominelle Trachelektomie (Smith, Boyle et al. 1997), die Roboter-assistierte radikale Trachelektomie (Burnett, Stone et al. 2009; Ramirez, Schmeler et al. 2010) und die vergleichsweise weniger ausgedehnten Therapien, zu denen die einfache Trachelektomie und die tiefe Konisation zählen (Frumowitz M 2009). Doch vor allem die nicht so

umfassend radikalen Ansätze stützen sich zurzeit noch auf wenige Erfahrungen und Erfahrungswerte. Deshalb ist es besonders wichtig, in diesem Bereich weitere Studien durchzuführen, um auch das potentielle Patientenklientel mit einem geringen Risiko für eine parametranne Tumorfiltration zu identifizieren, welches von solchen Therapiemöglichkeiten profitieren kann.

Die radikale vaginale Trachelektomie zusammen mit der laparoskopischen Lymphadenektomie der pelvinen Lymphknoten ist die Methode, welche mit weltweit über 1000 Eingriffen der derzeitige Standard der fertilitätserhaltenden chirurgischen Therapie des Zervixkarzinoms ist. Zudem kann dieser Eingriff die größten Erfahrungen und Praxiswerte vorzeigen (Dursun, LeBlanc et al. 2007; Rob, Skapa et al. 2011). Die Ergebnisse aus onkologischer Sicht bei der Behandlung mittels radikaler vaginaler Trachelektomie mit der gleichzeitigen laparoskopischen Entfernung der pelvinen Lymphknoten sind vergleichbar mit denen der radikalen Hysterektomie bei Tumoren, deren Größe 2 cm nicht überschreitet. Bei beiden Eingriffen liegt die Rezidivrate um 5% (Hertel, Kohler et al. 2006; Shepherd, Spencer et al. 2006; Beiner, Hauspy et al. 2008). Die vorliegende Studie ist eine prospektive Untersuchung und Ermittlung der onkologischen Sicherheit der RVT. Mit dieser Arbeit werden die Ergebnisse von 225 Patientinnen mit geplanter radikaler vaginaler Trachelektomie aus onkologischer Sicht aufgezeigt und dargestellt. Es wird zwar das Resultat aller Patientinnen beschrieben, aber es wurden in erster Hinsicht nur diejenigen, welche eine Tumorausdehnung von weniger als 2 cm im Durchmesser aufwiesen, eingeschlossen, da die Trachelektomie nur bei solchen Frauen als eine durch klinische Erfahrung und Studien untermauerte sichere Therapieoption angesehen wird. Diejenigen, bei denen andere Risikofaktoren wie Mikrometastasen oder ein Einbruch von Tumorzellen in den angiovaskulären Raum vorlagen und die RVT als kurative Behandlung nicht ausreichte, wurden weiter beobachtet, jedoch in Anlehnung an das Studienprotokoll nicht in die onkologische Auswertung miteinbezogen. Der fertilitätserhaltende Aspekt wird immer wichtiger und ausschlaggebender für die Therapie. Deshalb hat sich die vorliegende Studie zum Ziel gesetzt, genauestens nach postoperativen Risiken und Problemen sowie onkologisch wichtigen Daten, dem Auftreten eines Rezidives oder der Vorstufe eines solchen, zu suchen. Diese wurden im Hinblick und Vergleich der etablierten chirurgischen Therapie mittels radikaler Hysterektomie in den eingeschlossenen Stadien des Karzinoms ausgewertet.

## 5.2. Zusammenfassung der Ergebnisse

Von den ursprünglich 225 eingeschlossenen Patientinnen wurden die Daten von 212 Frauen ausgewertet. Die fehlenden 13 Teilnehmerinnen mussten während der Studie ausgeschlossen werden, da sie einzelne Kriterien des Protokolls nicht erfüllten. In erster Linie wurden die onkologischen Faktoren postoperativ analysiert. Dabei wurden das zeitliche und räumliche Auftreten eines Rezidivs sowie einer dysplastischen Vorstufe (CIN I-III) wie das Überleben der Patientinnen näher betrachtet. Außerdem wurde die sich daran anschließende weitere Therapie vermerkt. In der laut Protokoll vorgeschriebenen zugelassenen Kohorte von 212 Frauen fand sich eine Rezidivrate von 5,7% (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,3-10,1%) und eine Todesrate von 2,6%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit anderen publizierten Daten (Shepherd, Mould et al. 2001; Burnett, Roman et al. 2003; Plante 2008). Ich konnte beobachten, wie auch schon die anderen Studien belegten, dass Patientinnen mit einem Zervixkarzinom, welches mehr als 2 cm in seiner größten Ausdehnung aufweist, keine geeigneten Kandidatinnen für eine fertilitätserhaltende Methode wie die RVT sind; das Auftreten eines Rezidives ist bei diesen Fällen in bis zu 20% zu erwarten (Plante, Renaud et al. 2004; Hertel, Kohler et al. 2006).

In der vorliegenden klinischen Studie lehnten 5 Patientinnen mit einer Tumorgroße von über 2 cm die radikale Hysterektomie als Therapie der Wahl ab und verlangten eine gebärmuttererhaltende Operation ungeachtet aller Risiken, die eine solche Entscheidung mit sich führt. Bei zwei Frauen wurde eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt. Beide sind über mehr als drei Jahre nach der Operation rezidivfrei geblieben, welches jedoch immer noch einem experimentellen Vorgehen entspricht. Es werden weitere Ergebnisse benötigt, um diese Therapieoption zu etablieren. Zwei weitere Patientinnen mit Tumoren, deren Durchmesser 3 cm beziehungsweise 4 cm betragen, wurden ausschließlich mit der Operation einer radikalen Trachelektomie behandelt, da diese beiden Frauen sowohl die Hysterektomie als auch eine neoadjuvante Chemotherapie ablehnten. Das rein histologisch exophytische Wachstum der Plattenepithelkarzinome begünstigte diese Maßnahme. Eine solche Vorgehensweise bei rein exophytisch wachsenden Tumoren und einem negativen Lymphknotenstatus wurde auch schon von anderen Autoren beschrieben (Cibulla, Slama et al. 2008; Li, Zi et al. 2011). Eine Patientin hat sich der Behandlung gänzlich verweigert.



Bei 8 der 225 Frauen (3,6%) in der Studie wurde die RVT mit einer kurativen Behandlungsabsicht durchgeführt, welche aber scheiterte und deshalb abgebrochen wurde. In der Literatur wird eine wesentlich höhere Abbruchrate beschrieben, die zwischen 8 und 17% variiert (Shepherd, Mould et al. 2001; Burnett, Roman et al. 2003; Plante, Renaud et al. 2004). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die in meiner Studie hohe Prozentzahl an Patientinnen, die präoperativ eine Konisation mit einer vollständigen Resektion des Tumorgewebes durchführen ließen. Genauso fällt die Tatsache ins Gewicht, dass schon vor der Trachelektomie die Größe des Tumors bei einer Vielzahl der Patientinnen bekannt war.

Im ersten Update der Studie im Jahr 2006 (Hertel, Kohler et al. 2006) traten drei der vier Rezidive bei Patientinnen mit einem Adenokarzinom der Cervix uteri auf. Dies ist eine erstaunlich hohe Zahl dafür, dass in der gesamten Studienkohorte nur bei 31% der Frauen der histologische Typ eines Adenokarzinoms gefunden wurde. In der jetzigen Aktualisierung der Daten konnte dieser Trend nicht weiter beobachtet und bestätigt werden. Unter den neun Patientinnen, welche ein Rezidiv erlitten haben, gibt es vier mit der Diagnose eines adenösen Karzinoms. Dazu kommt noch das Ergebnis, dass im rezidivfreien Überleben der Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tumorarten Adeno- bzw. Plattenepithelkarzinom beobachtet werden konnte. (Dieses Ergebnis wurde auch schon von anderen Autoren beobachtet und beschrieben (Schlaerth, Spirtos et al. 2003).)

Die radikale vaginale Trachelektomie ist eine chirurgisch sichere Operation mit einer geringen Komplikationsrate. In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich bei 2,8% der Patientinnen intraoperative Komplikationen. Postoperativ konnten kurzzeitige Komplikationen bei 7,5% der eingeschlossenen Frauen beobachtet und vermerkt werden. Von diesen 15 Patientinnen mit einem auffälligen postoperativen Verlauf mussten fünf noch einmal laparoskopisch revidiert werden. Diese Daten sind vergleichbar mit denen, die auch in anderen Studien beobachtet wurden – bei diesen liegen die Komplikationsraten zwischen 2,1% und 25% (Covens, Shaw et al. 1999; Dargent, Martin et al. 2000; Plante, Renaud et al. 2004; Alexander-Sefre, Chee et al. 2006; Shepherd, Spencer et al. 2006).

In dieser Studie wurden die Komplikationen vor allem während der Nachbeobachtungszeit sehr sorgfältig erhoben und analysiert. Es zeigte sich deutlich, dass Frauen gerne ihre Probleme verschweigen, wenn man sie in einer eher allgemeinen Art und Weise nach ihrer Befindlichkeit befragt. Wenn sie jedoch ganz konkret nach häufigen Symptomen wie milden Beinödemen gefragt

werden, die in der postoperativen Phase auftreten und bestehen bleiben können, bekennen sie sich zu zeitweiligen Beschwerden. In diesem Zeitintervall liegt der Prozentsatz der intermittierend auftretenden Lymphödeme bei 24,1%, was 51 Patientinnen entspricht. Sensibilitätsstörungen im Versorgungsgebiet des Nervus obturatorius und Nervus genitofemoralis traten bei 21,7% beziehungsweise bei 46 Frauen auf. Diese Befindlichkeitsstörungen können auf den ersten Blick relativ hoch erscheinen. Ich bin jedoch der Ansicht, in anderen vergleichbaren Studien wurden diese Symptome als nennenswerte Beschwerden verkannt, weil viele Patientinnen ihre milden Beschwerden als nicht wichtig genug erachten, um sie ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Gerade nach einer überstandenen Krebserkrankung rücken die weniger beschwerlichen Probleme weiter in den Hintergrund und werden unter dem Aspekt, dass davor schon wesentlich Schlimmeres durchstanden wurde, oft als nichtig und nebensächlich empfunden.

Die Tatsache, dass während der Beobachtungszeit und postoperativen Kontrollen bei 11 Patientinnen (5,2%) eine zervikale intraepitheliale Neoplasie gefunden wurde, zeigt noch einmal deutlich den Zweck und die Notwendigkeit solcher postoperativer Nachsorgetermine auf. In der vorliegenden Studie gliederte sich die Nachsorge der Frauen folgendermaßen: In den ersten zwei Jahren nach der Trachelektomie wurden die Patientinnen regelmäßig alle drei Monate einbestellt und untersucht. Danach kamen sie in sechsmonatigen Abständen zu Kontrollterminen. Ähnlich zu anderen Studien (Shepherd) wurden bei den Nachsorgeterminen eine klinische Untersuchung, eine zytologische Untersuchung des Isthmus sowie eine Kolposkopie und einen vaginalen Ultraschall durchgeführt. Vor allem die Kolposkopie und der zytologische Abstrich nach einer Trachelektomie können sich als schwierig in der Durchführung gestalten, da mit einem verengten oder stenosierten Zervikalkanal und Vernarbungen gerechnet werden muss (Plante, Renaud et al. 2004; Alexander-Sefre, Chee et al. 2006; Hertel, Kohler et al. 2006). Bisher jedoch ist das Wissen über die Rolle des zytologischen Abstriches und seine Tücken im postoperativen Follow-up nicht ausreichend vorhanden. Daher ist es notwendig, dass weiter in dieser Richtung beobachtet und geforscht wird (Feratovic, Lewin et al. 2008; Ghorab, Ismiil et al. 2009).

### **5.3. Ergebnisvergleich mit vorhandener relevanter Literatur**

#### **5.3.1. Kriterien für den Einschluss zu einer radikalen vaginalen Therapie (RVT)**

Gien et al. (Gien and Covens 2010) haben in einem Review verschiedene Studien und Veröffentlichungen zu fertilitätserhaltenden Methoden bei Zervixkarzinom im Frühstadium begutachtet und die Methoden bewertet. Zur radikalen vaginalen Trachelektomie haben sie die meiste Literatur gefunden. Zudem betonen sie, wie wichtig die Einschlusskriterien und die richtige Auswahl des Patientenguts für das Gelingen einer solchen Operation ist. In dieser Veröffentlichung wurden noch einmal alle Kriterien zur Durchführung einer RVT aufgelistet, welche sich laut angegebenen Autoren in den letzten zehn Jahren nicht verändert haben: Zum einen muss ein vorhandener Kinderwunsch bestehen, eine nachgewiesene Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms und histologisch entweder ein Plattenepithel-, Adeno- oder adenosquamöses Karzinom vorliegen. Alle anderen histologischen Subtypen sind Grund eines Ausschlusses. Zum anderen muss entweder ein Stadium IA1 mit lymphovaskulärem Befall, IA2 oder IB1, eine Tumorgröße, die im Durchmesser 2 cm nicht überschreitet und auf die Zervix begrenzt ist, vorliegen. Außerdem darf es keine Anzeichen auf einen Befall der pelvinen Lymphknoten und oder anderen (distalen) Metastasen geben. Da vor allem der Befall der lymphovaskulären und hämovaskulären Räume einen wichtigen Prognosefaktor in Bezug auf das Auftreten eines Rezidives oder nodalen Befalls darstellt, wie in Studien belegt, wurden auch in meiner Studie im Laufe der Zeit keine Patientinnen mehr mit dieser gemeinsamen Konstellation in das Kollektiv eingeschlossen. Dennoch finden sich in der Studie 8 Frauen mit einem kombinierten Befall, da zu der Zeit, als der Einschluss in die Studie begann, die prognostischen Auswirkungen einer solchen Konstellation noch nicht klar zu erkennen waren.

#### **5.3.2. Tumorstadien**

Unter den behandelten 212 Patientinnen befanden sich 34 (16%) in einem FIGO-Stadium IA1 L1, 47 Frauen (22,2%) im FIGO-Stadium IA2 und bei 131 (61,8%) wurde das FIGO-Stadium IB1 diagnostiziert.

In anderen vergleichbaren Studien wurden folgende Stadien des Zervixkarzinoms beobachtet und therapiert: Nishio et al. (Nishio, Fujii et al. 2009) hatten in ihrem Studienkollektiv von 61 Frauen, welche mittels RVT therapiert wurden, 6,6% mit einem IA1, 13,1% mit einem IA2 und 80,3% mit einem IB1-Stadium. Der Befall der lymphovaskulären Räume zeigt eine andere Verteilung als in meiner Studie: 28,8% hatten einen Befall, bei Nishio et al. waren es sogar 80,3%. Dies könnte daran liegen, dass bei der früheren Beobachtung von Nishio et al. mehr Frauen mit einem fortgeschrittenerem Stadium im Kollektiv zu finden sind. Der histologische Subtyp des Zervixkarzinoms fokussiert sich noch stärker auf das Plattenepithelkarzinom, 95,1% im Gegensatz zu 72,6% bei mir. Die adenöse Entdifferenzierung fand sich in meiner Beobachtung bei 26% der Frauen. Die Rate der adenosquamösen Tumore gleicht sich fast (1,6% bei Nishio, 1,4% bei uns). Jedoch traten bei Nishio et al. im beobachteten postoperativen Intervall 6 Rezidive auf, das entspricht einer höheren Rate als in meiner Studie. Dies kann aber auch daher kommen, dass im Kollektiv von Nishio et al. das Tumorstadium IB1 häufiger vertreten war.

Die Stadienverteilung bei Pareja et al. (Nishio, Fujii et al. 2009) beschränkte sich bei seinen 15 Patientinnen auf FIGO IA2, 3 Frauen, und IB1, 12 Frauen. Allerdings wurden sie mittels abdominaler radikaler Trachelektomie operiert. Dennoch gab es kein Rezidiv zu verzeichnen.

### **5.3.3. Überleben und rezidivfreie Zeit**

In meiner Studie ergab sich ein Gesamtüberleben von 97,4% bei einer medianen Beobachtungszeit von 37 Monaten (0-171). In einem Artikel von Altgassen et al. (Altgassen, Cordes et al. 2009) wird von einer Gesamtüberlebensrate, aus mehreren Studien zusammengetragen, von 96,9% bei 548 Patientinnen berichtet. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich hierbei über 29 bis 76 Monate. Die rezidivfreie Fünfjahresüberlebensrate wird mit 94,6% angegeben. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das rezidivfreie 5-Jahres-Überleben entsprechen den Daten, die in dieser Studie gefunden wurden.

Die Rate des 5-Jahres-rezidivfreien Intervalls bei dem betrachteten Kollektiv liegt bei 94,4% in derselben Zeit des Follow-ups von medianen 37 Monaten. In der Studie von Covens und Shaw (Covens, Shaw et al. 1999), die zwischen April 1994 und November 1998 in Kanada Patientinnen beobachtet haben, ergab sich für die Zahl der Frauen, welche mit radikaler vaginaler Trachelektomie operiert wurden, eine rezidivfreie Überlebensrate von 95% in der medianen Be-

obachtungszeit von 23,4 Monaten. Im weiteren Verlauf trat ein Rezidiv eines Adenokarzinoms auf, welches sich 13 Monate nach operativer Therapie zeigte und im Parametrium lokalisiert war. Die Patientin verstarb 10 Monate später an Lungenmetastasen. Diese Ergebnisse – selbst wenn die Kohorte wesentlich kleiner ist mit einer kürzeren Beobachtungszeit – korrelieren gut mit denen, die wir herausfanden und auch erwarteten.

Auch Hertel et al. (Hertel, Schneider et al. 2008) beschreiben eine Fünfjahresüberlebensrate von 95% bei 110 Patientinnen in einer Zeit von 117 (2-143) Monaten, welche sich einer laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomie als Therapie des Zervixkarzinoms im frühen Stadium unterzogen.

Yan et al. (Yan, Li et al. 2011) hat in seinem Kollektiv von Frauen, welche mittels laparoskopischer radikaler Hysterektomie operiert wurden, für das FIGO-Stadium IB1 eigene Überlebensraten errechnet: die 1-Jahres-, 3-Jahres- und 5 Jahres-Überlebensraten betragen 92%, 89% bzw. 89% für dieses Stadium mit einer Tumorgröße kleiner 2 cm. Diese Methoden zusammen mit der radikalen Hysterektomie sind die vergleichbaren Therapiemöglichkeiten zur Trachelektomie. Die Veröffentlichung zeigt identische Raten bezüglich des Überlebens bei diesen zwei nicht fertilitätserhaltenden Therapien. Insofern zeigt sich im Vergleich zu meinen Daten kein Unterschied in der Effektivität und onkologischen Sicherheit der radikalen vaginalen Trachelektomie. Zudem wird im Artikel von Yan et al. auch die Trachelektomie als Therapievariante beschrieben. Die Daten, auf die Hertel et al. seine Aussagen stützt, sind fast deckungsgleich mit denen, die ich herausfand: 108 Patientinnen mit FIGO-Stadium 1A1, 1A2 oder 1B1 wurden median 36 (2-130) Monate postoperativ beobachtet und es ergab sich eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 94%, „according to protocol“ (ATP) liegt diese mit 4 aufgetretenen Rezidiven sogar bei 95%. Die Gesamtüberlebensrate wird mit 98% angegeben. Insofern zeigt sich in meiner Studie derselbe Trend, unterstützt jedoch von einem größeren Kollektiv und einem längeren Beobachtungsintervall.

Marchiole et al. (Marchiole, Benchaib et al. 2007) und Beiner et al. (Beiner, Hauspy et al. 2008) haben jeweils die radikale vaginale Trachelektomie mit der radikalen Hysterektomie (RH) verglichen im Hinblick auf das onkologisch interessante Ergebnis. Marchiole et al. hatten in ihrer Betrachtung 118 Fälle mit RVT behandelt und 139 mittels Hysterektomie. In der Gruppe der Hysterektomien gab es 9 Rezidive (entsprechend 3,5%) und bei den Trachelektomien 7 Fälle (5,9%). Die Unterschiede im rezidivfreien sowie im Gesamtüberleben sind statistisch nicht signifikant. Beiner et al. beobachtete in beiden Gruppen jeweils 90 Frauen in einem ähnlich langen

Zeitraum. Bei ihnen traten in der Kohorte der RVT 5 Rezidive (5,5%) und unter denen mittels radikaler Hysterektomie operierten nur ein Rezidiv (1,1%) auf. Es ergab sich ein 5-Jahresrezidivfreies Überleben von 95% (RVT) zu 100% bei Hysterektomie sowie ein Gesamtüberleben von 99% zu 100%. Diese Berechnungen und die ergebenden Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Beiner et al. zeigt in seinem Artikel, dass die Rezidive, welche nach Therapie mittels RVT auftraten, weder im Corpus uteri noch im Zervixstumpf lokalisiert waren. Somit bestätigt er seine These, dass auch eine radikale Hysterektomie nicht vor einem Rezidiv geschützt hätte, da die Lokalisation nicht im potentiell entfernten Organ war.

In meinem Studienkollektiv (according to protocol) traten 8 Rezidive auf, vier davon waren am Zervixstumpf zu finden. 4 Patientinnen mit einem Rezidiv verstarben an diesem; unter ihnen war jedoch nur eine mit der Lokalisation am Rest der Zervix. Meine Beobachtung unterstützt die Behauptung, dass es keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf den histologischen Typ des Karzinoms und das Auftreten eines Rezidives gibt. Vier der Rezidivfälle in unserer Studie hatten ein Adenokarzinom.

#### **5.3.4. operative Komplikationen**

Bei den von mir beobachteten 212 Frauen ergaben sich intraoperativ keine schwerwiegenden Komplikationen. Bei 2 (1%) Patientinnen traten diffuse venöse Blutungen auf, 3 (1,4%) Blasenverletzungen ergaben sich während des vaginalen Abschnittes der Operation und ein (0,4%) Embolus der Arteria iliaca externa wurde verzeichnet. Schneider et al (Schneider 2010) berichten über die vaginal assistierte laparoskopische radikale Hysterektomie. Bei den 108 von ihnen operierten Frauen traten bis auf eine Lugenembolie keine schweren intraoperativen Komplikationen auf. Yan et al. (Yan, Li et al. 2011) schreibt von einer intraoperativen Komplikationsrate von 7,08% bei laparoskopischer radikaler Hysterektomie. Gefäß- und Blasenverletzungen dominieren dabei. Diese Rate lässt sich gut vergleichen mit der radikalen vaginalen Trachelektomie. Beide Operationsmethoden sind für etwa dieselben Stadien des invasiven Zervixkarzinoms geeignet – die eine mit Fertilitätserhalt, die andere ohne. Bei Pareja et al. (Pareja, Ramirez et al. 2008) wird bei 15 operierten Frauen eine Komplikation beschrieben, bei welcher die Arteria iliaca externa intraoperativ verletzt wurde.

Die mittlere Verweildauer in der Klinik nach Operation betrug bei meiner Kohorte 9 Tage. In vergleichbaren anderen Studien liegt diese bei Abu-Rustum et al. (Abu-Rustum, Neubauer et al. 2008) bei durchschnittlich 4 Tagen. Ramirez et al. (Ramirez, Schmeler et al. 2010) schreibt von nur 1,5 Tagen im Mittel, wobei er 4 Fälle mit roboter-assistierter Trachelektomie beobachtet. Hertel et al. (Hertel, Kohler et al. 2006) veröffentlichte 2006 erstmals Daten der Studie und fand eine mittlere Verweildauer im Krankenhaus von 8 Tagen. Nachdem über weitere 100 Patientinnen hinzu kamen, veränderte sich diese Zahl nur wenig nach oben.

Ungar et al. (Ungar, Palfalvi et al. 2005) spricht bei 30 beobachteten Fällen bei abdominaler radikaler Trachelektomie von 14 Krankenhaustagen im Mittel. Alexander-Sefre et al. (Alexander-Sefre, Chee et al. 2006) hat in seiner Studie bei 29 Patientinnen, operiert durch radikale vaginale Trachelektomie, eine Zeit von Operation bis zur Entlassung von durchschnittlich 6 Tagen aufgefunden. Diese Zahl passt gut zu meinen Daten, die ein größeres Kollektiv umfassen.

Yan et al. (Yan, Li et al. 2011) führte eine Studie durch zur laparoskopischen radikalen Hysterektomie mit 237 Patientinnen. Er schreibt von einer durchschnittlichen postoperativen Liegezeit von 13 Tagen. Somit zeigt sich auch hier für die Hysterektomie ein längeres Intervall zwischen Operation und Entlassung.

Insgesamt wird in allen Studien beschrieben, dass die radikale Hysterektomie eine signifikant höhere postoperative Verweildauer im Krankenhaus hat als die radikale Trachelektomie – abdominal oder vaginal durchgeführt. Auch ist die Blutungsrate sowie die Notwendigkeit von Bluttransfusionen intraoperativ geringer (Beiner, Hauspy et al. 2008).

### **5.3.5. postoperative Komplikationen**

Die postoperativ aufgetretenen Komplikationen sind sehr gut vergleichbar mit der Studie von Carter et al. (Carter, Sonoda et al. 2008), da die Autoren explizit das postoperative Outcome der Patientinnen nach radikaler Trachelektomie betrachtet haben. In dieser Studie von 2004 bis 2008 wurden 30 Frauen beobachtet und nach ihren physischen und emotionalen Beschwerden befragt. Hierbei ergab sich eine ähnlich hohe Rate an milden Beschwerden, die entweder intermittierend oder anhaltend die Patientinnen beschäftigen. 33% der Frauen hatten entweder eine Stenose des Zervikalkanals, klagten über vaginale Narbenbildung oder sonstige vaginale Beeinträchtigung. 4

Patientinnen benötigten eine operative Dilatation des Zervikalkanals. Während meiner Beobachtung trat bei 12,7% (27 Frauen) eine Zervikalkanalstenose auf. Diese Rate ist deutlich geringer als bei Carter. Genauso wie bei mir wurde in der vergleichbaren Studie nach Dyspareunie gefragt. 27% der 30 Frauen gaben keinerlei Schmerzen oder Beschwerden beim Geschlechtsverkehr an, wobei die Zahl der Schmerzpatientinnen mit der Zeit geringer wird. Da in meiner Studie das Follow-up länger ist, könnte sich hieraus die deutlich geringere Zahl von 11 (entspricht 5,2%) von Dyspareunie betroffenen Frauen erklären.

In der Studie von Alexander-Sefre et al. (Alexander-Sefre, Chee et al. 2006) wird bei einem Kollektiv von 29 Frauen und einer Zeit von 25 Monaten postoperativ über die postoperativen Beschwerden berichtet: 12% hatten eine Isthmusstenose – bei meiner weitaus größeren Zahl an Beobachtungen waren 12,7% mit einer Stenose dabei. Genauso vergleichbar sind die gefundenen Raten an Veränderungen der Menstruation nach der Trachelektomie im Vergleich zu vorherigen Gewohnheiten. Bei beiden Studien betragen diese 17%.

Zum Vergleich lässt sich auch das Kapitel zum Zervixkarzinom von Schneider und Köhler (Schneider and Köhler 2008) heranziehen, welches die wichtigsten Spätkomplikationen nach einer radikalen Hysterektomie aufzeigt: hier werden vor allem Lymphozelen und anhaltende Darm- und Blasenentleerungsstörungen beschrieben. Bei meiner Befragung gaben 51 Frauen (24,1%) milde Beinödeme an, welche bei ihnen postoperativ aufgetreten sind und entweder intermittierend oder permanent bestehen. Diese Beinödeme sind auch die häufigste angegebene Beschwerdeform bei dem vorliegenden Kollektiv. Störungen mit der Blasenfunktion gaben 13 Patientinnen (6%) an. Dieses bestehende Problem trat verhältnismäßig selten nach Trachelektomie auf. Jedoch beschreiben Schneider und Köhler die Blasen- und Darmfunktionsstörungen als abhängig vom Ausmaß der Radikalität der Parametrienresektion. Bei der radikalen vaginalen Trachelektomie wird meist nicht ganz so umfangreich operiert und reseziert, wie es bei den meisten Hysterektomie-Arten der Fall ist. Auch bei Dargent (Dargent 2000) wird eine sehr geringe Prozentzahl an Miktionsstörungen angegeben: von 47 Frauen beklagte 1 (0,47%) anhaltende Miktionsprobleme. 21,7% der Frauen gaben Störungen der Sensibilität im Bereich des Oberschenkels, der Leiste und des Bauches an. Zu diesem doch eher harmlosen postoperativ auftretenden persistierenden Problem ist meines Wissens nichts Weiteres in der Literatur beschrieben.



## 5.4. Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie weist die bisher längste Nachbeobachtungszeit und die größte Teilnehmerzahl unter den klinischen Studien auf, welche den Verlauf und das Outcome nach einer Trachelektomie bei frühem invasiven Zervixkarzinom betrachten. In dieser Untersuchung kann für mehr als 200 Patientinnen gezeigt werden, dass die Raten zum rezidivfreien und Gesamtüberleben vergleichbar sind mit denen, die mittels radikaler Hysterektomie therapiert wurden. Ich bin davon überzeugt, dass die radikale vaginale Trachelektomie eine gut durchführbare, praktikable und sichere Methode für die fertilitätserhaltende Operation zur Behandlung von Frauen mit einem Zervixkarzinom in einem Frühstadium darstellt. Die Sammlung der onkologischen Daten und Daten zur Fertilität der verschiedenen chirurgischen Ansätze von fertilitätserhaltenden Therapiemethoden und deren Vergleich ist demzufolge ausschlaggebend für die individuelle Entscheidung der jeweils bestmöglichen Therapie künftiger Patientinnen.

Insgesamt betrachtet konnte die Studie die erwarteten Ergebnisse bestätigen. Sie hat gezeigt, dass die Trachelektomie, wenn sie bei richtigem Tumorstadium und sorgfältig ausgewähltem Patientengut angewendet wird, onkologisch genauso sicher ist wie die radikale Hysterektomie ohne Fertilitätserhalt. Die sehr sorgfältig und ausführlich dokumentierten Angaben zu postoperativen Beschwerden und Problemen sind schlechter vergleichbar, da bisher kaum eine andere Studie so detailliert auf diese Parameter eingegangen ist. Die milden Beschwerden scheinen einen hohen Prozentsatz aufzuweisen, jedoch gaben die befragten Frauen diese auch erst nach genauem Hinterfragen an, welche sie sehr wahrscheinlich bei allgemeinerer Befragung nicht berichtet hätten.

Das Thema Fertilität und gynäkologische Onkologie wird in den nächsten Jahren weiter an Bedeutung zunehmen. Die vorliegende Studie ist ein zusätzlicher Schritt in diese Richtung und zeigt, dass weiterhin viel zu diesem Thema geforscht und evaluiert werden kann und muss. Die Zahl der unterstützenden und die Daten untermauernden Ergebnisse wird im Laufe der Zeit sicherlich größer werden, da bei einem Follow-up der Zeitfaktor für die Evaluation mit die größte Rolle spielt.

## 6. Zusammenfassung

Die Erkrankung an einem Zervixkarzinom hat sich aufgrund der verbesserten Vorsorge- und Screeningprogramme hin zu immer mehr diagnostizierten Frühstadien entwickelt. Die Frauen, welche von solch einem Zervixkarzinom betroffen sind, werden immer jünger, bekommen jedoch aus demographischer Sicht später Kinder als es noch im letzten Jahrhundert der Fall war. Mit dieser Aussicht auf die weitere Entwicklung ist es nahe liegend, dass eine neue Möglichkeit und Lösung für diesen Konflikt gefunden werden musste, indem zwar radikal, aber die Gebärmutter erhaltend, operiert und den Frauen damit die Chance auf eigene Kinder ermöglicht bleibt. So entwickelte sich in den letzten zwei Jahrzehnten die radikale Trachelektomie als Operationsmethode zur Fertilitätserhaltung. Doch neue Methoden müssen zuerst auf ihre Tauglichkeit und Sicherheit überprüft werden, wozu diese Studie beitragen soll.

Von der Deutschen Gesellschaft der gynäkologischen Onkologen wurde Mitte der 1990er Jahre eine prospektive klinische Studie zur onkologischen Sicherheit für gerade diese Frauen initiiert. 2006 wurden bereits von Hertel et al. (Hertel, Kohler et al. 2006) die vorläufigen Ergebnisse von damals 100 Patientinnen veröffentlicht. Meine Studie baut auf diese Ergebnisse auf und führt sie weiter. In dem Zeitraum von 1995 bis 2010 wurden 225 Frauen in die Evaluation eingeschlossen, mittels radikaler vaginaler Trachelektomie und laparoskopischer Lymphadenektomie operiert, und prospektiv beobachtet. 212 Frauen wurden gemäß den Kriterien des Studienprotokolls in die Auswertung miteinbezogen.

Aus onkologischer Sichtweise sind die Daten bezüglich Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben die entscheidenden. Die Kohorte zeigt ein mittleres Beobachtungsintervall von 37 Monaten auf. Im Betrachtungszeitraum traten 8 Fälle von Rezidiven auf, wobei 4 von diesen Frauen an ihrem Rezidiv verstarben. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Typ des Tumors und dem Auftreten eines Rezidivs nachgewiesen werden. Der gemeinsame Befall der lympho- und angiovasculären Räume hat sich im Laufe der Zeit als Risikofaktor herausgestellt, weshalb im weiteren Verlauf keine Patientinnen mehr mit einem kombinierten Befall eingeschlossen worden sind. Die 5-Jahres-rezidivfreie Überlebensrate liegt bei 94,4% und die Rezidivrate nach 5 Jahren bei 5,7%. Die Gesamtüberlebensrate beläuft sich auf 97,4%.

Es stellen sich keine schwerwiegenden Komplikationen dar, welche die Tauglichkeit und Sicherheit der Operation untermauern. Milde Komplikationen wurden perioperativ bei 2,8% der Patientinnen beobachtet. Kurzzeitige postoperative Komplikationen traten bei 7,5% der Frauen auf, von denen sich 5 (2,3%) noch einer weiteren Operation im stationären Verlauf unterziehen mussten.

Im Laufe der nachstationären Beobachtung sind keine schwerwiegenden Langzeitprobleme aufgetreten. Ich habe jedoch auch ein Augenmerk auf diejenigen Beschwerden gelegt, welche die Patientinnen nicht immer auf Anhieb an- und zugeben, sondern erst bei konkreter Nachfrage mitteilen. Darunter waren milde Lymphödeme der Beine bei 24,1% sowie Sensibilitätsstörungen des Nervus obturatorius oder genitofemoralis bei 21,7% der Frauen aufgetreten. Weitere leichtere Beschwerden wie Störungen der Blasenfunktion, eine postoperativ aufgetretene Zervikalkanalstenose, zeitweiliger diffuser Unterbauchschmerz und Dyspareunie wurden nur auf direkte Nachfrage von einigen Patientinnen angegeben (aufgezählt in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit). Änderungen in Dauer und Qualität der Menstruation im Gegensatz zur präoperativen Gewohnheit wurden von 17% der Patientinnen berichtet, jedoch gab es keinen Fall von schwerer Hypermenorrhoe oder permanenter Blutung.

Somit konnte mithilfe dieser Studie gezeigt werden, dass die radikale vaginale Trachelektomie zusammen mit der laparoskopischen Lymphadenektomie eine onkologisch sichere Operations- und Therapiemethode für Frauen ist, welche an einem Frühstadium des Zervixkarzinoms erkrankt sind und bei denen Kinderwunsch besteht. Die Überlebensraten und Rezidivraten entsprechen denen der radikalen Hysterektomie, welche gemäß den Leitlinien noch der Standardtherapie in diesem Stadium entspricht.

## Literaturverzeichnis

- Abu-Rustum, N. R., N. Neubauer, et al. (2008). "Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer." *Gynecol Oncol* 111(2): 261-264.
- Alexander-Sefre, F., N. Chee, et al. (2006). "Surgical morbidity associated with radical trachelectomy and radical hysterectomy." *Gynecol Oncol* 101(3): 450-454.
- Altgassen, C., T. Cordes, et al. (2009). "Trachelektomie." *Der Gynäkologe* 42(12): 925-931.
- Andersen ES, Arffmann E (1989) Adenocarcinoma in situ of the uterine Cervix: a clinicopathologic study of 36 cases. *Gynecol Oncol* 35:1-7
- Arbyn M, A. P., Ferlay J, et al. (2007). "Burden of cervical cancer in the 27 member states of the European Union: estimates for 2004." *Ann Oncol* 2007 18: 1423-1425.
- AWMF online „S2-Leitlinie Onkologie / Gynäkologie: Zervixkarzinom 2008 (verlängerte Gültigkeit bis 01.01.2012) Leitlinien-Register 032-033“ accessed 15.Mai 2011 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-033.html>
- Beckmann. „Gebärmutterhalskrebs, Zervixkarzinom - Ursache und Risikofaktoren“ accessed 07.April 2011 [http://www.krebsgesellschaft.de/db\\_gebaermutterhalskrebs\\_ursache\\_und\\_risikofaktoren\\_416.html](http://www.krebsgesellschaft.de/db_gebaermutterhalskrebs_ursache_und_risikofaktoren_416.html)
- Beiner, M. E., J. Hauspy, et al. (2008). "Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study." *Gynecol Oncol* 110(2): 168-171.
- Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. "Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010." Eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI, Robert Koch-Institut, Berlin 2010, Seite 85
- Burnett, A. F., L. D. Roman, et al. (2003). "Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma." *Gynecol Oncol* 88(3): 419-423.
- Burnett, A. F., P. J. Stone, et al. (2009). "Robotic radical trachelectomy for preservation of fertility in early cervical cancer: case series and description of technique." *J Minim Invasive Gynecol* 16(5): 569-572.
- Carter, J., K. Rowland, et al. (2005). "Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-

- related infertility." *Gynecologic Oncology* 97(1): 90-95.
- Carter, J., Y. Sonoda, et al. (2008). "Radical trachelectomy for cervical cancer: postoperative physical and emotional adjustment concerns." *Gynecol Oncol* 111(1): 151-157.
- Cibula, D., J. Slama, et al. (2008). "Update on abdominal radical trachelectomy." *Gynecologic Oncology* 111(2, Supplement): S111-S115.
- Corney, R. H., M. E. Crowther, et al. (1993). "Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 100(1): 73-78.
- Covens, A., B. Rosen, et al. (2001). "Changes in the Demographics and Perioperative Care of Stage IA2/IB1 Cervical Cancer over the Past 16 Years." *Gynecologic Oncology* 81(2): 133-137.
- Covens, A., P. Shaw, et al. (1999). "Is radical trachelectomy a safe alternative to Radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix?" *Cancer* 86(11): 2273-2279.
- Cullimore JE, Luesley DM, Rollason TP et al (1992) A prospective study of conization of the Cervix in the management of cervical intraepithelial glandular neoplasia (CIGN) – a preliminary report. *Br J Obstet Gynaecol* 99:314–318
- Dannecker, C., P. Hantschmann, et al. (2008). "Stadienbezogene Therapie des Zervixkarzinoms." *Der Gynäkologe* 41(5): 349-354.
- Dargent, D. (2000). "Uteruserhaltende Radikaloperationen des Zervixkarzinoms." *Der Gynäkologe* 33(4): 276-285.
- Dargent, D. (2002). "Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer." *Am J Obstet Gynecol* 187(6): 1728; author reply 1729.
- Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I (1994). La trachelectomie elargie (T.E.) une alternative a l'hysterectomie radicale dans le traitement des cancers infiltrants developpes sur la face externe du col uterin. *Jobgyn* 1994; 2(4): 285-292
- Dargent, D., X. Martin, et al. (2000). "Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients." *Cancer* 88(8): 1877-1882.
- Diaz, J. P., Y. Sonoda, et al. (2008). "Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma." *Gynecol Oncol* 111(2): 255-260.
- Dursun, P., E. LeBlanc, et al. (2007). "Radical vaginal trachelectomy (Dargent's operation): a

- critical review of the literature." *Eur J Surg Oncol* 33(8): 933-941.
- Einstein, M. H., K. J. Park, et al. (2009). "Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes." *Gynecol Oncol* 112(1): 73-77.
- Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH (2009), Report 2009.
- Feratovic, R., S. N. Lewin, et al. (2008). "Cytologic findings after fertility-sparing radical trachelectomy." *Cancer* 114(1): 1-6.
- Fleisch, M. C., Bender, H. G., "Gynäkologische Onkologie – Radikaloperationen bei Zervixkarzinom". 125 Jahre Deutsche Gesellschaft Für Gynäkologie Und Geburtshilfe. Kreienberg, Ludwig. Springer 2011: 393-412
- Frumowitz M, S. C., Schmeler KM, Deavers MT, dos Reis R, Levenback CF, Ramirez PT (2009). "Parametrial Involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer." *Obstet Gynecol* 114 (1): 93-99.
- Ghorab, Z., N. Ismiil, et al. (2009). "Postradical vaginal trachelectomy follow-up by isthmic-vaginal smear cytology: a 13-year audit." *Diagn Cytopathol* 37(9): 641-646.
- Gien, L. T. and A. Covens (2010). "Fertility-sparing options for early stage cervical cancer." *Gynecologic Oncology* 117(2): 350-357.
- Grant, P. (2006). "Radical trachelectomy." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 46(5): 372-374.
- Hausen, Z. (1977). Human papilloma virus an their possible role in squamous cell carcinoma. Current topics in microbiology and immunology. H. W. Arber W, Hofschneide Ph. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag: 1-30.
- Hausen, Z. (2002). "Papilloma viruses and cancer: From basic studys to clinical application." *Nat Ref Cancer* 2: 342-350.
- Hertel, H., C. Kohler, et al. (2006). "Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer." *Gynecol Oncol* 103(2): 506-511.
- Hertel, H., C. Köhler, et al. (2006). "Fertilitätserhaltung bei Frauen mit frühem Zervixkarzinom." *Der Onkologe* 12(9): 895-900.
- Hertel, H., C. Kohler, et al. (2003). "Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer." *Gynecol Oncol* 90(3): 505-511.
- Hertel, H., A. Schneider, et al. (2008). "Zervixkarzinom." *Der Gynäkologe* 41(5): 355-360.
- Hillemanns, P. (2009). "HPV-Impfungen." *Der Gynäkologe* 42(10): 750-756.
- Hurst, S. A., G. Del Priore, et al. (2010). "Experiences in abdominal radical trachelectomy."

- Am J Obstet Gynecol 202(5): e8-9.
- Impfkommission, S. (2010). Epidemiologisches Bulletin Nr. 30. Robert-Koch-Institut. 30: 280.
- Jeremic, K., S. Petkovic, et al. (2009). "Radical abdominal trachelectomy in managing early cervical invasion." *Eur J Gynaecol Oncol* 30(3): 309-312.
- Köhler, A. S. u. C. (2008). *Chirurgische Onkologie*, Springer Vienna.
- Krebs in Deutschland 2005/2006 7. Ausgabe (2010), Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Institut und der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e. V. accessed 18. März 2011 <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/index.html>
- Krebsregister Schleswig-Holstein (2009), Krebs in Schleswig-Holstein – Band 7 – Inzidenz und Mortalität im Jahr 2006.
- Kreienberg, R., H. Ludwig, et al. (2011). *Gynäkologische Onkologie – Dysplasien und Karzinom der Zervix*. 125 Jahre Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Springer Berlin Heidelberg: 371-391.
- Li, J., Z. Li, et al. (2011). "Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: Surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients." *Gynecologic Oncology* 121(3): 565-570.
- Löning, M., C. Altgassen, et al. (2005). *Zervixkarzinom. Manual Gynäkologische Onkologie*. M. Friedrich, R. Felberbaum, S. Tauchert and K. Diedrich, Springer Berlin Heidelberg: 35-54.
- Löning, M., L. Gissmann, et al. (2007). "Humanpathogene Papillomviren und Zervixkarzinom: Entwicklung und derzeitiger Stand der ersten Impfstoffe gegen humanpathogene Papillomviren." *Dtsch Arztebl* 104(41): 2806-.
- Marchiole, P., M. Benchaib, et al. (2007). "Oncological safety of laparoscopicassisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH)." *Gynecol Oncol* 106(1): 132-141.
- Morice, P., P. Petrow, et al. (2003). "Radical trachelectomy: a need for a careful preoperative assessment." *Am J Obstet Gynecol* 189(5): 1515; author reply 1515-1516.
- Nishio, H., T. Fujii, et al. (2009). "Abdominal radical trachelectomy as a fertilitysparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women." *Gynecol Oncol* 115(1): 51-55.
- Pareja, F. R., P. T. Ramirez, et al. (2008). "Abdominal radical trachelectomy for invasive

- cervical cancer: a case series and literature review." *Gynecol Oncol* 111(3): 555-560.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108
- Plante, M. (2008). "Vaginal radical trachelectomy: an update." *Gynecol Oncol* 111(2 Suppl): S105-110.
- Plante, M., M. C. Renaud, et al. (2004). "Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature." *Gynecol Oncol* 94(3): 614-623.
- Plante, M., M. C. Renaud, et al. (2005). "Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature." *Gynecol Oncol* 98(1): 3-10.
- Ramirez, P. T., K. M. Schmeler, et al. (2010). "Safety and feasibility of robotic radical trachelectomy in patients with early-stage cervical cancer." *Gynecol Oncol* 116(3): 512-515.
- Rob, L., P. Skapa, et al. (2011). "Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer." *The Lancet Oncology* 12(2): 192-200.
- Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2010) *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. RKI, Berlin
- Sagili, H. (2007). "Regarding 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* 114(1): 115-116; author reply 116.
- Sauder, K., D. C. Wilbur, et al. (2009). "An approach to post-radical trachelectomy vaginal-isthmus cytology." *Diagn Cytopathol* 37(6): 437-442.
- Schauta (1908). *Anonymous*. Wien, Safar.
- Schlaerth, J. B., N. M. Spirtos, et al. (2003). "Radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine preservation in the treatment of cervical cancer." *Am J Obstet Gynecol* 188(1): 29-34.
- Schneider, A. and C. Köhler (2008). *Zervixkarzinom. Chirurgische Onkologie*. M. Gnant and P. M. Schlag, Springer Vienna: 409-419.
- Schneider, A. u. K., C. (2010). *Stellenwert der laparoskopisch assistierten vaginalen Operationstechniken in der operativen Therapie des invasiven Zervixkarzinoms*. *Gynäkol. prax.* München, Hans Marseille Verlag GmbH München. 34: 691-699.
- Shepherd, J. H. "Challenging Dogma: Radical Conservation Surgery for Early Stage Cervical



- Cancer in Order to Retain Fertility." *Ann R Coll Surg Engl.* 2009 April; 91(3): 181-187.
- Shepherd, J. H., T. Mould, et al. (2001). "Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates." *BJOG* 108(8): 882-885.
- Shepherd, J. H., C. Spencer, et al. (2006). "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* 113(6): 719-724.
- Smith, J. R., D. C. Boyle, et al. (1997). "Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma." *Br J Obstet Gynaecol* 104(10): 1196-1200.
- Sonoda, Y. and N. R. Abu-Rustum (2007). "Radical vaginal trachelectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer in patients who desire to preserve fertility." *Gynecol Oncol* 104(2 Suppl 1): 50-55.
- Sonoda, Y., N. R. Abu-Rustum, et al. (2004). "A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible?" *Gynecologic Oncology* 95(3): 534-538.
- Speiser, D., M. Mangler, et al. (2011). "Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients." *Int J Gynecol Cancer* 21(9): 1635-1639.
- Tanguay, C., M. Plante, et al. (2004). "Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section." *Int J Gynecol Pathol* 23(2): 170-175.
- Tumorzentrum München (2004). "Manual – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge". Tumorzentrum München und W. Zuckerschwerdt Verlag GmbH, 2004
- Ungar, L., L. Palfalvi, et al. (2005). "Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer." *BJOG* 112(3): 366-369.
- Vercellino, G. F., J. M. Piek, et al. (2012). "Laparoscopic lymph node dissection should be performed before fertility preserving treatment of patients with cervical cancer." *Gynecol Oncol* 126(3): 325-329.
- Wacker, J., M. Sillem, et al. (2007). *Früherkennung des Zervixkarzinoms. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springer Berlin Heidelberg: 303-311.
- Wacker, J., M. Sillem, et al. (2007). *Zervixkarzinom. Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, Springer Berlin Heidelberg: 367-371.
- Wertheim (1911). Anonymous. Berlin, Urban & Schwarzenberg.

Wikipedia, die freie Enzyklopädie. „Humanes Papillomavirus“. Accessed 07.März 2011

[http://de.wikipedia.org/wiki/Humanes\\_Papillomvirus](http://de.wikipedia.org/wiki/Humanes_Papillomvirus)

Wikipedia, die freie Enzyklopädie. „Schauta-Stöckel-Operation“. accessed 14.April 2011

<http://de.wikipedia.org/wiki/Schauta-Stoeckel-Operation>

World Health Organisation (WHO) (2002) Incidence, mortality and survival database.

[www.who.int/cancer/](http://www.who.int/cancer/)

Yan, X., G. Li, et al. (2011). "Twelve-year experience with laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in cervical cancer." *Gynecologic Oncology* 120(3): 362-367.

## Danksagung

Herrn Professor Dr. A. Schneider MPH, Direktor der Frauenklinik für Gynäkologie mit Onkologie der Charité, danke ich dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ebenso bin ich ihm sehr dankbar für seine ständige Ansprechbarkeit sowie das Korrekturlesen.

Ich danke Herrn Professor Dr. C. Koehler, leitender Oberarzt der Frauenklinik der Charité, für seine Bereitschaft, mir die fachlichen Fertigkeiten und onkologisch wichtigen Hintergründe zu erklären und wesentliche Zusammenhänge aufzuzeigen.

Frau Dr. M. Lanowska bin ich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung sowie ihre anregende Diskussions- und Hilfsbereitschaft zu großem Dank verpflichtet.

Frau Dr. U. Grittner danke ich für die tatkräftige Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Des Weiteren möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Gynäkologie der Charité für die Zusammenarbeit und die fortwährende Unterstützung meiner Tätigkeit sowie der Betreuung der Patientinnen danken.

Meinen Eltern möchte ich ganz besonders herzlich danken für die vielseitige, aufbauende und anregende Unterstützung. Ihre unerlässliche Förderung und fachlich konstruktive Kritik gaben mir die notwendige Kraft und Ausdauer zur Realisierung dieser Arbeit.

## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Kohler 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 Nov;21(8):1458-64

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annabel Kristina Spek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Onkologisches Outcome bei Patientinnen mit Zustand nach fertilitätserhaltender operativer Therapie durch radikale vaginale Trachelektomie bei frühem Zervixkarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Annabel Kristina Spek hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Lanowska M, Mangler M, Spek A, Grittner U, Hasenbein K, Chiantera V, Hertel H, Schneider A, Kohler 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 Nov;21(8):1458-64

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Erstellung der zu erfassenden Daten, Datenerfassung, Auswertung der erhobenen Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin