



Abbildung 7: Relative Cisplatinkonzentration im Nabelschnurblut und in der Amnionflüssigkeit in Korrelation zur Konzentration im mütterlichen Blut.

4. Diskussion

Das Zervixkarzinom ist der häufigste solide maligne Tumor in der Schwangerschaft (⁹⁸). Für die betroffenen Frauen bringt diese Diagnose Befürchtungen über einen tumorbedingten Tod, Ängste, ob die Schwangerschaft fortgesetzt werden kann und Sorgen, inwieweit die notwendige Tumorthherapie den Fetus beeinträchtigen kann. Viele betroffene Frauen haben das Gefühl, sich entscheiden zu müssen zwischen ihrer eigenen Gesundheit und dem Wohl des ungeborenen Kindes.

Da prospektive klinische Studien zur Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft fehlen, ist das Management in dieser komplizierten Situation unklar und ist individuell festzulegen entsprechend dem Tumorstadium, der Schwangerschaftswoche bei Diagnosestellung und vor allem dem Wunsch der Patientin zur Erhaltung der Schwangerschaft bzw. ihrer Fertilität. Deshalb ist eine sorgfältige interdisziplinäre Aufklärung (Gynäkologe, Pädiater, Onkologe, Radioonkologe, Psychosomatiker) notwendig, um betroffene Patientinnen hinsichtlich einer Beendigung oder Fortsetzung der Schwangerschaft mit oder ohne onkologische Therapie während der Schwangerschaft und bezüglich des Entbindungstermines und –modus umfassend informieren zu können. Es sind verschiedene therapeutische Wege möglich; sowohl chirurgisch mit/ohne adjuvante Therapie, Radiochemotherapie oder eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von einer radikalen Operation. Eine geplante Verzögerung der onkologischen Therapie bis zur Erreichung der sicheren kindlichen Lebensfähigkeit kann durchgeführt werden, wenn dies keine negativen Konsequenzen für Mutter oder Fetus mit sich bringt. Insgesamt haben die Empfehlungen und Konsensusstatements zur Therapie des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft nur einen geringen Evidenzlevel wegen (^{56 57 58 59 60 61 62 63}):

- des seltenen Vorkommens

- inhomogener Therapieansätze
- individueller Therapieentscheidungen der Patientinnen nach Aufklärung
- geringer Fallzahlen (nur Fallreports und kleine Fallserien)
- des Fehlens langfristiger onkologischer und pädiatrischer follow-up Daten.

Analog zu nichtschwangeren Frauen dominiert der plattenepitheliale Tumortyp (80%) gegenüber dem drüsigen (20%) auch bei schwangeren Patientinnen, wobei beide Formen eine ähnliche onkologische Prognose haben, wenn gleichartige Standardtherapien angewendet werden (^{17, 25, 99}). Dass nahezu 50% der Frauen in unserer Studie ein Adenokarzinom hatten, kann zum einen der kleinen Patientinnenzahl geschuldet sein, zum anderen aber auch Ausdruck einer höheren Prävalenz des Adenokarzinoms in dieser Gruppe von Patientinnen sein.

Insbesondere beim frühen Zervixkarzinom ist der Lymphknotenstatus der wichtigste prognostische Faktor. Im Stadium I und II werden bis zu 20% Lymphknotenmetastasen gefunden, wodurch sich das 5-Jahres-Überleben für die Patientinnen deutlich verschlechtert von 85% auf 50% (^{29, 97, 100, 101}). Daher ist der Ausschluss von Lymphknotenmetastasen ein essentieller Parameter für die mütterliche Prognose, insbesondere wenn die Tumorthherapie aus kindlicher Indikation verzögert werden soll. Andererseits sollte einer Patientin beim Nachweis positiver Lymphknoten der unverzügliche Beginn der onkologischen Behandlung angeraten werden.

Die Bildgebung mittels MRT hat eine gute bis sehr gute Genauigkeit zur Bestimmung der Tumorgröße und zum Nachweis eines parametranen oder vaginalen Befalls. Die Sensitivität und Spezifität zum Nachweis/Ausschluss von Lymphknotenmetastasen ist jedoch leider gering (^{52, 53, 54, 86}). Somit kann die Bildgebung nicht die Lücke zwischen klinischem und chirurgischem Staging, insbesondere bei schwangeren Patientinnen, ausfüllen. Eine korrekte Aussage über eine mögliche

Lymphknotenaussaat ist nur durch die histologische Evaluierung der exstirpierten Lymphknoten möglich ⁽⁹⁷⁾. Bei nichtschwangeren Frauen darf anhand großer retro- und prospektiver Studien das laparoskopische Staging der regionalen Lymphknoten als Goldstandard angesehen werden, da es gegenüber dem offen chirurgischen Staging mit einer deutlich geringeren Morbidität verbunden ist (**Error! Bookmark not defined.**). Die auftretenden intraoperativen Komplikationen des laparoskopischen Stagings können folgende sein: eine Darmperforation (1%), Verletzungen des Harntraktes (0,7%), Gefäßverletzungen (1,5%) und Nervenirritationen (0,7%). Eine Konversion zur Laparotomie infolge technischer Probleme muss in weniger als 1% der Operationen vorgenommen werden. Frühe postoperative Komplikationen und eine Lymphocelenausbildung kommen in weniger als 3% bzw. 7% vor ^(95,96). In der Schwangerschaft ist die laparoskopische Lymphonodektomie durch die Größe des Uterus und seine deutlich erhöhte Perfusion jedoch als weitaus schwieriger einzuordnen.

In der Literatur wird die Zahl der entfernten Lymphknoten oft als Qualitätsparameter für die chirurgische Radikalität angesehen ⁽¹⁰²⁾. Es besteht jedoch keine Einigkeit darüber, wie viele Lymphknoten minimal als "adäquate" Lymphonodektomie angesehen werden ^(95,100). Die Anzahl gewonnener Lymphknoten hängt jedoch von verschiedenen Faktoren ab, vor allem von den individuellen anatomischen Gegebenheiten der Patientin, der Erfahrung und Genauigkeit des Chirurgen und der Exaktheit des Pathologen. Entsprechend den deutschen Leitlinien sind mindestens 15 pelvine Lymphknoten erforderlich, um den onkologischen Standard bei nicht graviden Patientinnen zu erfüllen. Obwohl in der hier vorgelegten Serie laparoskopischer Lymphonodektomien die durchschnittliche Lymphknotenzahl 17 betrug, war die Zahl jedoch bei 7 Patientinnen geringer als der Standard. Da jedoch

niemals eine Metastase in einem der zum Zeitpunkt der radikalen Hysterektomie noch entfernten Lymphknoten entdeckt wurde, kann die Lymphonodektomie auch bei diesen Patientinnen als ausreichend angesehen werden.

Insgesamt existieren nur geringe Erfahrungen mit der laparoskopischen Lymphonodektomie bei schwangeren Frauen, jedoch scheinen diese Operationen nicht mit einem erhöhten mütterlichen oder fetalen Risiko assoziiert zu sein. Bis heute sind 10 derartige Eingriffe ohne Komplikationen durchgeführt wurden (^{87, 90, 91}). Alouini et al. beschreiben 8 laparoskopische Lymphonodektomien bei schwangeren Frauen mit einem Zervixkarzinom der Stadien IB1 – IIIA. Es traten keine Komplikationen auf, und es wurden im Mittel 18 Lymphknoten gewonnen. Alle 5 Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen sind rezidivfrei am Leben, während die 3 Patientinnen mit nodalem Tumorbefall krankheitsbedingt verstorben sind. Sieben Frauen wurden per Kaiserschnitt von gesunden Kindern entbunden. Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse bei weiteren 18 Frauen bestätigen die sichere Durchführbarkeit und onkologische Wertigkeit des laparoskopischen Stagings in der Schwangerschaft. Auch in unserer Serie konnten wir 3 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen identifizieren, denen die Beendigung der Schwangerschaft und die sofortige Einleitung der onkologischen Therapie empfohlen wurden. Eine dieser Patientinnen ist nach mehr als 10 Jahren Nachsorge tumorfrei.

Der Nachweis einer lymphangischen Karzinose (LVSI) wird ebenfalls vielfach als wichtiger prognostischer Faktor angesehen. Die Inzidenz bei nichtschwangeren Patientinnen beträgt zwischen 20% und 70% und mehrere Studien bestätigen eine signifikante Assoziation zwischen LVSI und pelvinen Lymphknotenmetastasen (^{25, 26, 27}). In unserer Serie von 18 schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom wurde bei 7 eine lymphangische Karzinose diagnostiziert (38%). Unter den 3 Patientinnen mit

nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen war jedoch nur bei einer Frau eine LVSI nachgewiesen. Eine lymphangische Karzinose im Primärtumor sollte nicht die alleinige Indikation zur Lymphonodektomie sein. Bis zum Vorliegen einer besseren Evidenz hinsichtlich des LVSI sollte eine pelvine Lymphonodektomie bei schwangeren Patientinnen auch bei einem mikroinvasiven Karzinom mit LVSI empfohlen werden.

Durch die enormen Fortschritte in der neonatologischen Intensivmedizin kann eine geplante Frühgeburt per Kaiserschnitt ab der 32.SSW mit minimaler neonataler Morbidität und Mortalität durchgeführt werden. Dadurch kann das Intervall zwischen Tumordiagnose in der Schwangerschaft und definitiver onkologischer Therapie deutlich verkürzt werden. Weiz et al. konstatierten 2001, dass eine Verzögerung der Zervixkarzinomtherapie bis zu 12 Wochen für Patientinnen mit einem Tumorstadium IA2 – IB1 und bis zu 6 Wochen im Stadium IB2 die onkologische Prognose nicht zu beeinflussen scheint (^{44,45}). In unserer Studie betrug das mittlere Intervall der Therapieverzögerung 17 (19-28) Wochen. Nach einem durchschnittlichen Nachsorgezeitraum von 38 Monaten sind alle Patientinnen gesund und rezidivfrei, so dass mitunter ein längeres Intervall bis zur Therapieeinleitung empfohlen werden kann, wenn die Lymphknoten histologisch tumorfrei sind. Jedoch ist das follow-up bei 9 Patientinnen < 1 Jahr, was die Wertigkeit dieser Aussage mindert.

Bei der Mehrheit der Patientinnen in unsere Studie wurde eine radikale Hysterektomie zusammen mit der Sectio caesarea durchgeführt. Fünf Patientinnen wünschten explizit die Fertilitätserhaltung, so dass ca. 6 Wochen postpartal eine radikale Trachelektomie angeschlossen wurde. Für nichtschwangere Patientinnen ist die radikale Trachelektomie onkologisch der radikalen Hysterektomie gleichwertig (³⁶). In dieser spezifischen Konstellation bedeutet die Uteruserhaltung nochmals eine zusätzliche Therapieverzögerung, was nur in Kenntnis der tumorfreien Lymphknoten

den Patientinnen angeboten werden kann. In der Literatur sind auch Fallbeschreibungen von abdominalen Trachelektomien in der Schwangerschaft beschrieben worden, was jedoch immer gegen das Risiko eines Spätabortes und eines deutlichen Blutverlustes abgewogen werden sollte (^{72,73}).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit (Teil 1) weisen die laparoskopische pelvine Lymphonodektomie bei schwangeren Patientinnen mit einem Zervixkarzinom als technisch machbar und komplikationslos für Mutter und Fetus aus. Durch den histologischen Nachweis tumorfreier Lymphknoten kann eine sichere Empfehlung zur Verzögerung der onkologischen Therapie der Patientin ausgesprochen werden, während bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen die Beendigung der Schwangerschaft und der sofortige Beginn der Tumortherapie empfohlen werden sollte. Die vorliegenden Ergebnisse stellen die weltweit größte Serie zu dieser Thematik dar.

Die 6 schwangeren Patientinnen mit Zervixkarzinom, die wegen einer high-risk Situation eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, wurden zuvor alle laparoskopisch pelvin lymphonodektomiert (s. Teil 1). Dabei traten keine Komplikationen auf, der Blutverlust war mit 60 ml minimal. Die Indikation zur pelvinen Lymphonodektomie bei der Patientin mit ausgedehnter scaler und pelviner Lymphknotenmetastasierung im PET-CT (Patn.6) war neben der Diagnosesicherung der lymphogenen Metastasierung die Vermeidung einer tiefen Venenthrombose durch die Lymphknotenkonglomerate um die Vena iliaca externa bei beginnender Beinschwellung. Die durchschnittlich gewonnene Lymphknotenzahl betrug 15, was den Ergebnissen des ersten Teiles entspricht.

Für Patientinnen mit einem diagnostizierten Zervixkarzinom im zweiten Trimenon der Schwangerschaft und einem dringenden Wunsch zur Fortsetzung der Schwangerschaft bestehen grundsätzlich 4 Therapieoptionen:

1. Van de Nieuwenhof et al. beschrieben 2008 die erste vaginal radikale Trachelektomie nach einer abdominalen pelvinen Lymphonodektomie (0/19), die sie bei einer 30-jährigen Patientin in der 18.SSW operierten (⁷³). In der 35. SSW wurden die Sectio caesarea und die radikale Hysterektomie durchgeführt; Mutter und Kind sind 36 Monate postoperativ gesund. Glücklicherweise beeinträchtigten die lange Operationszeit (6.5 Stunden) und der deutliche Blutverlust von 1550 ml die Schwangerschaft nicht negativ. Die Intention zur Kombination einer abdominalen Lymphonodektomie mit einer vaginalen Trachelektomie war die geringere Manipulation des graviden Uterus. Ob dieses Vorgehen das Risiko einer Fehlgeburt reduzieren kann, wie von den Autoren angenommen, bleibt spekulativ.

2. Mandic et al., Abu-Rustum et al. und Ungar et al. berichten ihre Erfahrungen mit der abdominalen radikalen Trachelektomie anhand jeweils einer bzw. fünf Patientinnen (^{69, 70, 71, 72, 73}). Darunter waren 4 Frauen mit einer Zweittrimesterschwangerschaft in der 19., 15., 13. und 18. SSW. Drei gesunde Kinder wurden zwischen der 36. und 39. SSW geboren. Demgegenüber trat ein Spätabort am 17. postoperativen Tag auf. Bisher sind nach 6 Monaten alle Frauen rezidivfrei. Abu-Rustum beschreiben einen Blutverlust bei ihrer OP von 1600 ml bei einer Operationszeit von 3.5 Stunden. In unserer Serie von 6 Patientinnen war der Blutverlust der laparoskopischen Lymphonodektomie minimal, und kein Spätabort trat auf.

3. Die dritte Option für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im zweiten Trimester der Schwangerschaft besteht im abwartenden Verhalten ohne onkologische Therapie bis zur Lebensfähigkeit des Kindes. Nach der Entbindung, die als elektive Kaiserschnittoperation zur Vermeidung fataler Rezidive in einer möglichen Episiotomienarbe durchgeführt werden sollte (^{98, 103}), beginnt die definitive onkologische Behandlung entsprechend dem Tumorstadium. Die Intervalle der beschriebenen

Therapieverzögerungen reichen von 4 – 19 Wochen (^{81, 82, 83, 84}). In seinem Review fasst Hunter ca. 100 Patientinnen mit einer Therapieverzögerung zwischen 2 – 30 Wochen zusammen und konnte (falls angegeben) ein identisches onkologisches Überleben im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen mit analogen Tumorstadien des Zervixkarzinoms demonstrieren (^{61, 62}).

4. Eine vierte Behandlungsmöglichkeit für Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft ist die neoadjuvante Cisplatinapplikation bis zur fetalen Lebensfähigkeit, um eine Tumorprogression bis zur definitive Tumorthherapie zu vermeiden, gefolgt von einer Sectio und radikalen Hysterektomie ± chemoradiation (^{76, 77, 78, 79, 80, 81, 104, 105}). Eine neoadjuvante Cisplatin Monotherapie (20 mg/m² Tag 1 – 3, q21, 3 Zyklen) wurde allen 6 Patientinnen in unserer Studie wegen einer high-risk Situation (R1-Resektion lokal, LVSI, G3, N1) empfohlen. Es soll an dieser Stelle nochmals betont werden, dass die Entscheidung zur neoadjuvanten Chemotherapie zur Vermeidung einer Tumorprogression im Intervall der Therapieverzögerung individuell nach ausführlicher Aufklärung der Patientinnen erfolgte, obwohl die Datenlage zu diesem Thema minimal ist. Auch die Indikation zur anschließenden elektiven Entbindung zwischen der 31.SSW und 35.SSW wurde mehr nach neonatologischen Gesichtspunkten denn onkologischen gestellt und ist ebenfalls ohne Evidenz. Hierbei wurde interdisziplinär die sichere Lebensfähigkeit gegen die geringstmögliche kumulative Cisplatindosis abgewogen.

In einem der wenigen Literaturangaben zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Frauen mit einem Zervixkarzinom in der Schwangerschaft berichten Bader et al. über eine Patientin mit einem Stadium IIA Tumor in der 19. SSW, die mit 4 Zyklen Cisplatin 50mg/m² plus Vincristin 1mg/m² (q21) behandelt und in der 33.SSW per Sectio von einem gesunden Baby entbunden wurde. Mutter und Kind sind 80 Monate später

wohlauf⁽⁷⁷⁾). Zwei Zyklen einer Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin (50 mg/m²) und Bleomycin 30 mg wurden einer anderen Patientin mit einem Zervixkarzinom Stadium IIB in der 15. SSW von Marana et al. appliziert. Die Frau entwickelte ein Rezidiv und verstarb während das Kind gesund ist (**Error! Bookmark not defined.**). Giacalone et al. behandelten eine Nullipara mit einem Karzinom im Stadium IB1, das in der 19.SSW diagnostiziert wurde, mit 3 Zyklen einer Cisplatinchemotherapie 75mg/m². In der 32. SSW erfolgte die Entbindung per Kaiserschnitt. Sowohl die onkologische als auch die pädiatrische Nachsorge sind unauffällig (**Error! Bookmark not defined.**). Eine Cisplatinmonotherapie (6 Zyklen) alle 10 Tage wurde erfolgreich von Caluwaerts et al. bei einer Patientin mit einem IB1 Karzinom in der 17. SSW mit einer Dosierung von 75mg/m² eingesetzt⁽⁴²⁾. Betrachtet man die eingesetzten Chemotherapieregime, die bei schwangeren Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom eingesetzt wurden, zeigt sich ein uneinheitliches Bild von Monotherapien (wöchentlich Cisplatin 40 mg/m², Cisplatin 50mg/m² alle 2 Wochen, Cisplatin 100mg/m² alle 3 Wochen) und Kombinationstherapien (Cisplatin 75mg/m² + Paclitaxel 175mg/m² alle 3 Wochen, Cisplatin 40mg/m² wöchentlich + Vincristin 1,5 mg/m² alle 14 Tage)^(79, 80, 81, 82) (**Error! Bookmark not defined.**). Im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Dosierungen sind die in unserer Studie verwendeten Dosierungen (20 mg/m² Tag 1-3 alle 3 Wochen) im unteren Segment dieser Empfehlungen. Es muss jedoch nochmals betont werden, dass alle Patientinnen zuvor laparoskopisch gestaged worden waren und alle (bis auf eine) tumorfreie Lymphknoten hatten, während die Frauen in anderen Fallberichten immer nur klinisch gestaged waren⁽⁸²⁾. Auch diese Daten zeigen eindrücklich unser begrenztes Wissen hinsichtlich einer neoadjuvanten Chemotherapie bei schwangeren Frauen mit einem Zervixkarzinom im zweiten oder dritten Trimester.

Die Verabreichung einer platinhaltigen Chemotherapie in der Schwangerschaft wirft Fragen hinsichtlich der transplacentaren Passage auf. Weder Kurzzeit- noch Langzeiteffekte einer Cisplatin Chemotherapie sind in großen Serien untersucht worden, so dass eine fetale oder kindliche Entwicklungsbeeinträchtigung potentiell auch angenommen werden muss (^{63, 92, 93, 94, 95}). Durch die schwangerschaftsbedingten mütterlichen Veränderungen kann es zu einem höheren Anteil ungebundenen Cisplatins kommen, das die Placenta passieren und somit das toxische Risiko noch vergrößern kann (⁹²). Die Chemotherapie selbst kann morphologische Veränderungen der Placenta induzieren, die ihrerseits eine veränderte materno-fetale Kinetik mit sich bringen (¹⁰⁶).

Einige Autoren haben bereits die transplacentare Passage von Cisplatin und Platinderivaten beschrieben trotz des Vorhandenseins von aktiven placentaren Eliminationsmechanismen wie dem multidrug resistance protein 1 (¹⁰⁷). Bis heute gibt es jedoch keine in-vivo Ergebnisse über die transplacentaren Cisplatinpassage.

Bei den zum Zeitpunkt der Kaiserschnittentbindung entnommenen mütterlichen Blutproben wurden Cisplatinkonzentrationen zwischen 39.2 and 314.5 µg/l nachgewiesen, abhängig von der Zahl der Chemotherapien und dem Abstand zur letzten Cisplatingabe. Erstaunlicherweise beträgt jedoch der Anteil des Cisplatins, das den fetalen Kreislauf erreicht (Nabelschnur) nur ungefähr 50% (30% bis 60%) der mütterlichen Werte. Auch die im Fruchtwasser nachgewiesenen Platinkonzentrationen betragen nur zwischen 13% und 42% der mütterlichen Konzentrationen. Damit ist erstmals in vivo die Cisplatinpassage durch die Placenta quantifiziert worden. Die Werte lassen indirekt auf eine verminderte Durchgängigkeit und/oder einen aktiven Eliminationsweg schließen, was für eine neoadjuvante Chemotherapie in der Schwangerschaft protektiv für die kindliche Entwicklung ist.

Die postpartalen und späteren pädiatrischen Untersuchungen von 36 Kindern nach in utero Exposition mit Cisplatin oder Carboplatin waren bis auf ein Kind normal. Aber auch bei diesem Kind konnte eine direkte Korrelation zwischen der fetalen Anlagestörung und der neoadjuvanten Chemotherapie nicht bewiesen werden, da zusätzlich andere potentiell fetal-toxische Medikamente appliziert wurden (^{43, 44}). Alle 7 Kinder der 6 mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelten Frauen in dieser Serie sind gesund.

Dies (Teil 2) ist die erste prospektive Studie, die die in-vivo Konzentrationen von Cisplatin nach neoadjuvanter Chemotherapie im mütterlichen und fetalen Kompartiment miteinander vergleicht. Dabei findet sich ein signifikant niedrigerer Level von Cisplatin in der Nabelschnur und im Fruchtwasser verglichen mit der Konzentration im mütterlichen Serum. Diese Erkenntnisse geben eine zusätzliche Sicherheit in der neoadjuvanten Cisplatin-Anwendung nach laparoskopischem Staging bei schwangeren Patientinnen mit einem invasiven Zervixkarzinom.

5 - Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beweist mit ihren Ergebnissen die sichere und komplikationslose Möglichkeit der pelvinen laparoskopischen Lymphonodektomie während der Schwangerschaft bei Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in graviditate. In der weltweit größten Serie traten keine Komplikationen, weder für die werdende Mutter noch für den Fetus, auf. Aus onkologischer Sicht rechtfertigen die Daten eine geplante Verzögerung der Tumortherapie bis zur sicheren Lebensfähigkeit des Kindes, wenn histologisch keine Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden. Zudem werden die ersten in-vivo Daten zur CisplatinKonzentration in der Nabelschnur und im Fruchtwasser nach neoadjuvanter Chemotherapie in der Schwangerschaft vorgestellt. Die Kenntnis der deutlich niedrigeren Platinkonzentration im fetalen Kompartiment kann Zweifel und Befürchtungen hinsichtlich einer neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit einem high-risk Zervixkarzinom in der Schwangerschaft überwinden. Jedoch bleiben andere Fragen, vor allem hinsichtlich eindeutiger Indikationen, weiterhin offen. Weitere prospektive Studien mit einem Langzeit-follow-up und eingehende pädiatrische Nachsorgeuntersuchungen der Kinder nach neoadjuvanter Chemotherapie sind zu fordern, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

6 – Literaturverzeichnis

1 - Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006 Nov;95 Suppl 1:S43-103.

2 - "WHO Disease and injury country estimates". World Health Organization. 2009. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html.

3 - American Cancer Society: „Statistics - Cervical cancer“– www.cancer.org.

4 - Robert Koch Institut: „Cancer in Germany 2005/2006 – Incidence and trends“– www.rki.de.

5 - Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. BMJ.;2007;335(7623):765-8.

6 - Canavan TP, Doshi NR. Cervical cancer. Am Fam Physician. 2000;61(5):1369-76.

7 - Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102:3-8.

8 - Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831-1836.

9 - Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ; International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.

- 10 - Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S: Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
- 11 - Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
- 12 - Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005,191:731-738.
- 13 - Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis.*2009;9:119.
- 14 - Flannelly G, Langan H, Jandial L, Mana E, Campbell M, Kitchener H: A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:718-722.
- 15 - Partridge EE, Abu-Rustum N, Campos S, Fahey PJ, Greer BE, Lele SM, Lieberman RW, Lipscomb GH, Morgan M, Nava ME, Reynolds RK, Singh DK, Smith-McCune K, Teng N, Trimble CL, Valea F, Wilczynski S, National Comprehensive Cancer Network.: Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008 Jan;6(1):58-82.
- 16 - Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89 Suppl 2:S4-S12.

- 17 - Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey Jr JV, Devesa S.: Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. *Cancer* 2004;100:1035-44.
- 18 - Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G.: Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):140-6.
- 19 - Pecorelli S, Odicino F. Cervical cancer staging. *Cancer J.* 2003;9(5):390-4.
- 20 - International Federation of Gynecology and Obstetrics FIGO staging of gynecologic cancers: cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer.* 1995;5:319-324.
- 21 - Tarlowska L, Lukawska K, Mielcarzewicz Z, Urbański K, Skowroński S, Kuchowicz W, Filipowska W, Kozuch-Gdak W, Cisek W, Domaradzka-Woźniak A, Guzel L. Comparison of the FIGO and TNM staging systems for uterine cervix cancer based on classification of 6193 cases. *Gynecol Oncol.* 1976;4(3):270-7.
- 22 - Singh N, Arif S.: Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(5):741-50.
- 23 - Nguyen HN, Averette HE.: Biology of cervical carcinoma. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(3):212-6.
- 24 - Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol.* 1994;10(1):31-46.
- 25 - Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2004;92(2):525-9.

- 26 - Lim CS, Alexander-Sefre F, Allan M, Singh N, Along JC, Al-Rawi H, Jacobs IJ. Clinical value of immunohistochemically detected lymphocascular space invasion in early stage cervical carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15:2581-8.
- 27 - Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, Sideris L, Pomel C, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol* 2003;14(10):1511-7.
- 28 - Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. *Cancer* 2005;103(6):1258–64.
- 29 - Siu SS, Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Chung TK. Is common iliac lymph node dissection necessary in early stage cervical carcinoma? *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):58-61.
- 30 - Gien LT, Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer: prognostic and therapeutic implications. *J Surg Oncol* 2009;99(4):242-7.
- 31 - Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Misailidou D, Goutzioulis M, Stamatopoulos P, Makedos A, Vatopoulou A, Makedos G. Results on the treatment of uterine cervix cancer: ten years experience. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(6):607-610.
- 32 - Kolstad P. Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma). *Gynecol Oncol.* 1989;33:265-272.
- 33 - Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, DiSaia PJ, Hatch KD, Homesley HD. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:62-65.

34 - Rogers LJ, Luesley DM. Stage IA2 cervical carcinoma: how much treatment is enough? *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(9):1620-4.

35 - Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer: a series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98(1):3-10.

36 - Hertel H, Köhler C, Grund D, Hillemanns P, Possover M, Michels W, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):506-11.

37 - Frumovitz M, dos Reis R, Sun CC, Milam MR, Bevers MW, Brown J, et al. Comparison of total laparoscopic and abdominal radical hysterectomy for patients with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2007;110:96-102.

38 - Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5802-12.

39 - Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-786.

40 - Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3(8):1079-1085.

41 - Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, Anderson B. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin

plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15(1):165-171.

42 - Caluwaerts S, VAN Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M, Wuyts K, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):905-8.

43 - Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, Heyns L, Lannoo L, Ottevanger NP, Vander Bogaert W, Ungar L, Vergote I, du Bois A. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19 Suppl 1:S1-12.

44 - Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update*. 2001;7(4):384-93.

45 - Method MW, Brost BC. Management of cervical cancer in pregnancy. *Semin Surg Oncol*. 1999;16(3):251 – 60.

46 - Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, Chmiel JS. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer*. 1996;77(8):1479-88.

47 - Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17- year experience. *Obstet Gynecol*. 1993;81:915–918.

48 - Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, Elkas JC. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102(4):228-32.

49 - Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79:306–310.

50 - McIntyre-Seltman K, Lesnock JL. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(4):645-58.

51 - Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(4):611-30.

52 - Harry VN, Deans H, Ramage E, Parkin DE, Gilbert FJ. Magnetic resonance imaging in gynecological oncology. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Feb;19(2):186-93.

53 - Smith GE, Gormly KL. Magnetic Resonance Imaging in the staging of cervical carcinoma: a pictorial review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008 Oct;52(5):427-33.

54 - Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: Meta-analysis. *Cancer Sci.* 2010 Feb 11. Epub ahead of print.

55 - Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Berek JS, Souhami L, Grigsby PW, Gordon W Jr, Alberts DS; Gynecologic Oncology Group; Southwest Oncology Group; Radiation Therapy Oncology Group.: Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol.* 2005 Mar;96(3):721-8.

56 - Morice P, Narducci F, Mathevet P, Marret H, Darai E, Querleu D. French Working Group on Gynecological Cancers in Pregnancy. Société Française d'Oncologie Gynécologique (SFOG), Société Française de Chirurgie Pelvienne (SFCP), Collège

National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1638-1641.

57 - Latimer J. Gynaecological malignancies in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:140-144.

58 - Lee JM, Lee KB, Kim YT, Ryu HS, Kim YT, Cho CH, Namkoong SE, Lee KH, Choi HS, Kim KT. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:92.e1-6.

59 - Amant F, Brepoels L, Halaska MJ, Gziri MM, Calsteren KV. Gynaecologic cancer complicating pregnancy: An overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010 Feb;24(1):61-79

60 - Ishioka S, Ezaka Y, Endo T, Nagasawa K, Shimizu A, Sato A, Inoue M, Saito T. Outcomes of planned delivery delay in pregnant patients with invasive gynecologic cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:321-325.

61 - Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:10-18.

62 - Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:533-546.

63 - Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol*. 1991;9(11):1956-61.

64 - Nisker JA and Shubat M. Stage IB cervical carcinoma and pregnancy: report of 49 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:203-206.

65 - Dudan RC, Yon JL, Ford JH. Carcinoma of the cervix and pregnancy. *Gynecol Oncol* 1973;1:283.

66 - Monk BJ and Montz FJ. Invasive cervical cancer complicating intrauterine pregnancy: treatment with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1992;80:199-203.

67 - Benhaim Y, Pautier P, Bensaid C, Lhomme C, Haie-Meder C, Morice P. Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage cervical cancer in a pregnant patient: report of one case with rapid tumor progression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:267-268.

68 - Watanabe Y, Tsuritani M, Kataoka T, Kanemura K, Shiina M, Ueda H, Hoshiai H. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer during pregnancy: a retrospective analysis of a single institution experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30:79-81.

69 - Ungar L, Smith JR, Palfalvi L, Del Priore G. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006;108:811-814.

70 - Mandic A, Novakovic P, Nincic D, Zivaljevic M, Rajovic J. Radical abdominal trachelectomy in the 19th gestation week in patients with early invasive cervical carcinoma: case study and overview of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e6-8.

71 - Gurney EP and Blank SV. Postpartum radical trachelectomy for IB1 squamous cell carcinoma of the cervix diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e8-e10.

72 - Abu-Rustum NR, Tal MN, DeLair D, Shih K, Sonoda Y. Radical abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer at 15-week gestations. *Gynecol Oncol* 2010;116:151-152.

73 - Van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1381-1385.

74 - Van Calsteren K, Hanssens M, Moerman P, Orye G, Bielen D, Vergote I, Amant F. Successful conservative treatment of endocervical adenocarcinoma stage Ib1 diagnosed early in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:250-253.

75 - Kobayashi Y, Akiyama F, Hasumi K. A case of successful pregnancy after treatment of invasive cervical cancer with systemic chemotherapy and conization. *Gynecol Oncol* 2006;100:213-215.

76 - Caluwaerts S, van Calsteren K, Mertens L, Lagae L, Moerman P, Hanssens M, Wuyts K, Vergote I, Amant F. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy for invasive cervical cancer diagnosed during pregnancy: report of a case and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:905-908.

77 - Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2007;105:269-272.

78 - Palaia I, Pernice M, Graziano M, Bellati F, Panici PB. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:e5-6.

79 - Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:375-380.

80 - Seamon LG, Downey GO, Harrison CR, Doss B, Carlson JW. Neoadjuvant chemotherapy followed by post-partum chemoradiation and chemoconsolidation for stage IIIB glassy cell cervical carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2009;114:540-541.

81 - Traen K, Svane D, Kryger-Baggesen N, Bertelsen K, Mogensen O. Stage Ib cervical cancer during pregnancy: planned delay in treatment – case report. *Eur J Gynecol Oncol* 2006;27:615-617.

82 - Gonzales Bosquet E, Castillo A, Medina M, Sunol M, Capdevilla A, Lailla JM. Stage 1B cervical cancer in a pregnant women at 25 weeks of gestation. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:276-279.

83 - Lavie O, Segev Y, Peer G, Gutterman E, Sagie S, Auslinder R. Conservative management for villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix diagnosed during pregnancy followed by successful term delivery: a case report and a review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:606-608.

84 - Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-98.

85 - Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.

86 - Schneider A, Hertel H. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16:11-18.

87 - Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2008;108:472-477.

88 - Rizzo AG. Laparoscopic surgery in pregnancy: long-term follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2003;13:11-15.

- 89 - Yuen PM, Ng PS, Leung PL, Rogers MS. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy. *Surg Endosc.* 2004;18:1354-1357.
- 90 - Hertel H, Possover M, Kühne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic lymph node staging of cervical cancer in the 19th week of pregnancy. A case report. *Surg Endosc.* 2001;15:324.
- 91 - Stan C, Megevand E, Irion O, Wang C, Bruchim I, Petignat P. Cervical cancer in pregnant women: laparoscopic evaluation before delaying treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:649-650.
- 92 - Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer.* 2008;113(11):3069-74.
- 93 - Kai S, Kohmura H, Ishikawa K, Makihara Y, Ohta S, Kawano S, Takahashi N. Teratogenic effects of carboplatin, an oncostatic drug, administered during the early organogenetic period in rats. *J Toxicol Sci.* 1989;14: 115-130.
- 94 - Levine BS, Preache MM, Pergament E. Mutagenic potential of cisdichlorodiammine platinum II in rodents. *Toxicology.* 1980;17:57-65.
- 95 - Marnitz S, Schmittel A, Bolbrinker J, Schmidt FP, Fons G, Kalache K, Schneider A, Köhler C. The therapeutic management of a twin pregnancy complicated by the presence of cervical cancer, following laparoscopic staging and chemotherapy, with an emphasis on cisplatin concentrations in the fetomaternal compartments amnion fluid, umbilical cord, and maternal serum. *Fertil Steril.* 2009;92:1748.e1-4.
- 96 - Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:579-581.

- 97 - Köhler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, Schneider A. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):52-61.
- 98 - Duggan B, Muderspach LI, Roman LD, Curtin JP, d'Ablaing G 3rd, Morrow CP.: Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):598-602.
- 99 - Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Fremgen AM, Clive RE, Winchester DP, Chmiel JS.: Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons.. *Cancer.* 1996 Apr 15;77(8):1479-88.
- 100 - Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A; AGO Study Group.: Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):2943-51.
- 101 - Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol.* 2005;99:536-544.
- 102 - Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN, Peters AA, Willems SM, Fleuren GJ, Trimbos JB. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:216-221.
- 103 - Baloglu A, Uysal D, Aslan N, Yigit S. Advanced stage of cervical carcinoma undiagnosed during antenatal period in term pregnancy and concomitant metastasis on episiotomy scar during delivery: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1155-1159.

104 - Giacalone P-L, Laffargue F, Benos P, Rousseau O, Hedon B. Cis-platinum neoadjuvant chemotherapy in a pregnant woman with invasive carcinoma of the uterine cervix. *BJOG* 1996;103:932-934.

105 - Marana HR, de Andrade JM, da Silva Mathes A, Duarte GD, da Cunha SP, Bighetti S. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001;80:272-274.

106 - Abellar RG, Pepperell JR, Greco D, Gundogan F, Kostadinov S, Schwartz J, Tantravahi U, De Paepe ME. Effects of chemotherapy during pregnancy on the placenta. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:35-41.

107 - Gedeon C and Koren G. Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006;27:861-868.

7 – Eigene Publikationen:

1 - Invasive cervical cancer during pregnancy: Laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. **Favero G**, Chiantera V, Oleszczuk A, Galotta V, Hertel H, Herrmann J, Marnitz S, Köhler C, Schneider A. Gynecol Oncol. 2010 May 9. [Epub ahead of print]

2 - Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in a patient with cervical cancer stage Ib1 complicated by a twin pregnancy. **Favero G**, Lanowska M, Schneider A, Marnitz S, Köhler C. J Minim Invasive Gynecol. 2010 Jan-Feb;17(1):118-20.

3 - Laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LAVRH) in recipients of kidney transplant with cervical cancer stage Ib1. **Favero G**, Lanowska M, Schneider A, Marnitz S, Köhler C. Gynecol Surg 2010 May, 2(7):159-161.

4 - Laparoscopic approach for the correction of a chylous fistula after pelvic and para-aortic lymphadenectomy. **Favero G**, Lanowska M, Schneider A, Marnitz S, Köhler C. J Minim Invasive Gynecol. 2010 Mar-Apr;17(2):262-4.

5 - Uncommon synchronous association between ovarian carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: A case study with a review of the literature. **Favero G**, Pfiffer T, Riedlinger WJ, Chiantera V, Schneider A. European Journal of Gynaecological Oncology, 2010. Accepted for Publication.

6 - Laparoscopy for differential diagnosis of a pelvic mass in a patient with Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Lanowska M, **Favero G**, Schneider A, Köhler C. Fertil Steril. 2009 Mar;91(3):931.e17-8

7 – Zervixkarzinom in der Schwangerschaft. **Favero G**, Dittgen A, Pfiffer T, Köhler C, Schneider A. Frauenarzt 2010 Februar; 51(2):108-111.

8 - Preoperative serum levels of ca 72-4, CEA, ca 19-9 and alpha-fetoprotein in patients with gastric cancer. Mattar R, Andrade CRA, **Favero GM**. Revista do Hospital das Clínicas (FMUSP) 2002; 57:89-92.

9 - Carcinoma do colo em útero prolapsado. Carvalho, JP, **Favero GM**. Revista da Associação Médica Brasileira 2002; 48: 200-201.

10 - Pregnancy-associated breast cancer: a literature review / Câncer de mama associado a gravidez: Revisão de literature. Rezende WW, Aldrighi CMS, **Favero GM**, Zugaib M . Femina 2005; 33: 435-442.

11 - Prevalência da papilomatose vestibular em infecção pelo HPV na Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da FMUSP. **Favero GM**, Tognotti R, Aguiar LM, Assoni L, Almeida JAM . Revista de Ginecologia e Obstetrícia 2004; 15: 99-102.

8 - Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Giovanni Di Favero, an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbst ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzen Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 24.06.2010

Giovanni Di Favero

9 – Danksagung:

Mein Dank richtet sich ganz besonders an Herrn Prof. Dr. med. Christhardt Köhler, Leitender Oberarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, für die Ermöglichung dieser Arbeit und den Vorschlag des Themas. Ich danke ihm für seine Unterstützung, konstruktive Kritik und die kollegiale Zusammenarbeit während der Entstehung der Dissertation.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Achim Schneider, Chefarzt der Frauenklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte und Benjamin Franklin, für die Ermöglichung dieser Arbeit, der wissenschaftlichen Förderung und der Aufnahme an der Abteilung.

Darüber hinaus möchte ich besonders Frau PD. Dr. med. Simone Marnitz, Leitende Oberärztin der Klinik für Strahlentherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte und Virchow, danke für die Vermittlung von Daten sowie fachliche Hilfe. Ich bedanke mich auch bei allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern der Frauenklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Campus Mitte und Benjamin Franklin, die mich jeder auf seine Weise sehr unterstützt haben.

Ich danke Herr PD Dr. phil. Christoph Köhler für die wertvolle Hilfe bezüglich der grammatikalischen Korrekturen.

Weiterhin gebührt Dank meine Eltern, Maria Cristina Mastrantonio Favero und Dino Favero Filho, sowie meiner Familie für alle Liebe und die besondere Unterstützung während meines ganzen Lebens.

Meiner Ehefrau, Tatiana Pfiffer Favero, möchte ich für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Liebe ganz herzlich danken. Sie hat es verstanden, während meiner Dissertation mich immer wieder aufs Neue zu motivieren, zu inspirieren und war mit mir immer geduldig und verständnisvoll. Ohne ihre liebevolle Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Zuletzt widme Ich diese Arbeit meinem Sohn, Leonardo Pfiffer Favero.

10 - Lebenslauf

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